

Aus dem Institut für Neuropathologie im Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. J. Cervós-Navarro

Die theoretische Beschreibung von
Transport-Vorgängen im Extracellulär-
raum des Gehirns
- Diffusion und Flüssigkeitsstrom -

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Keller, Frieder
Winnenden

1976

Aus dem Institut für Anatomie und Physiologie im Kaiserlichen Hof
der Kaiserlichen Universität Bonn
Verleitet von Dr. J. G. G. G. G. G.

Die in der Beschreibung von
Transportvorgängen im Extracellulär-

raum des Gehirns
- Diffusion und Flüssigkeitsstrom -

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Integral - Differential
zur Erklärung der mechanischen Eigenschaften
von den mechanischen Eigenschaften
des Fluids und des Festen

Ausgabe der
Kaiserlichen
Verlagsanstalt

Aus dem Institut für Neuropathologie im Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. J. Cervós-Navarro

**Die theoretische Beschreibung von
Transport-Vorgängen im Extracellulär-
raum des Gehirns
- Diffusion und Flüssigkeitsstrom -**

Inaugural - Dissertation

**zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin**

**vorgelegt von
Keller, Frieder
Winnenden**

Referent: Priv. Doz. Dr. F. Matakas

Korreferent: Prof. Dr. O.-J. Grüsser



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 7. 4. 1976

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung
 - 1.1. Die Kontinuität des ECR
 - 1.2. Kommunikation des ECR mit dem Liquorraum
2. Versuche
 - 2.1. Methode
 - 2.2. Ergebnisse
3. Theoretische Überlegungen
 - 3.1. Das Modell
 - 3.2. Diffusions-Gleichung
 - 3.3. Behinderte oder unbehinderte Diffusion
 - 3.3.1. Spaltbreite des ECR
 - 3.3.2. Relative Größe des ECR
 - 3.3.3. Folgerungen
 - 3.3.3.1. Gedanken-Experiment zur Spaltbreite des ECR
 - 3.3.4. Die wahrscheinliche Spaltbreite des ECR
 - 3.3.5. Gewundenheit der ECR-Spalten
 - 3.4. Diffusions-Strecke
 - 3.5. Standardisierung von Ergebnissen mit verschiedener Versuchsdauer
4. Ergebnisse
 - 4.1. Diffusions-Berechnung
 - 4.2. Validität der Diffusions-Berechnungen
 - 4.3. Alternative Modelle
5. Diskussion
 - 5.1. Diffusions-Parameter
 - 5.2. Flüssigkeits-Strom durch den ECR
 - 5.2.1. Literatur zum bulk flow
 - 5.2.2. Grundsätzliches zum Flüssigkeits-Strom
6. Zusammenfassung
7. Literaturverzeichnis

1. Einleitung

Für die Pathophysiologie des Hirnödems spielt es eine wesentliche Rolle, daß im Extrazellulär-Raum des Gehirns (ECR) ein eiweißreiches Exsudat entsteht, das vaskulär nicht schnell genug abtransportiert werden kann (REULEN et al. (1975)). In Geweben wie Haut und Muskel vermag das Lymphsystem noch eine Drainage zu gewährleisten. Das Gehirn besitzt aber keine Lymphgefäße (DAVSON (1970)). Der einzige Weg, auf dem eine eiweißreiche Volumen-Ansammlung im ECR beseitigt werden könnte, wäre nur durch den ECR selbst. In der Tat gibt es keinen anatomischen Grund, warum eine solche Flüssigkeitsbewegung durch den ECR nicht möglich sein sollte.

Unter physiologischen Verhältnissen liegen die Zellen des Hirngewebes keineswegs fugenlos zusammen gepackt. Elektronenmikroskopische Aufnahmen lassen vielmehr Intrazellulär-Spalten von mindestens $200 \text{ \AA}$ ($= 2 \cdot 10^{-8} \text{ m}$) Breite erkennen (HORSTMANN et al. (1959)). Es sind auch keine Membranen, die den ECR segmentieren, nachgewiesen worden. Selbst das Ependym der Ventrikel und die corticale pia mater stellen keine Barrieren im Sinne der Blut-Hirn-Schranke dar (BRIGHTMAN (1968) und MATSEN et al. (1972)). Ein Doppeltes kann also für den ECR angenommen werden.

1. Der ECR stellt einen kontinuierlichen Raum dar, der das gesamte Hirngewebe durchzieht.
2. Der ECR steht in freier Kommunikation mit dem Liquor der Ventrikel und des Subarachnoidalraums, dem CSF.

Diese beiden Punkte sind mehrfach untersucht worden.

1.1. Die Kontinuität des ECR

Die Kontinuität des ECR wird bestätigt durch die Vielzahl der Versuche, die physiologische Größe des ECR in vivo zu bestimmen (Tabelle 2 und 4). Auch Eiweiße (horseradish peroxidase) vermögen in den Interzellular-Spalten zu wandern (BRIGHTMAN et al. (1969)). Dem widersprechen auch nicht die Befunde, die eine Kompartimentierung des ECR wahrscheinlich gemacht haben

(LEVIN, E. et al. (1971 und 1972) und KATZMAN (1968)).

1. Kompartiment, nur transvaskular zu erreichen;
2. Kompartiment, nur vom CSF aus zu erreichen.

Diese Anhaltspunkte für eine Kompartimentierung des ECR wurden in vivo gefunden, ein anatomisches Substrat konnte dafür noch nicht angegeben werden. Außerdem liegt das zweite Kompartiment, welches nur vom CSF aus zu erreichen ist, in der Größenordnung von 13 % (KATZMAN (1968)), wie sie auch von anderen Autoren gefunden wurde, die von einem einheitlichen ECR ausgehen (Tabelle 2 und 4).

1.2. Kommunikation des ECR mit dem Liquorraum

Die freie Kommunikation des ECR mit dem CSF wird belegt durch Versuche, die einen Übertritt von radioaktiv markiertem Zucker aus dem CSF in den ECR gefunden haben (OLDENDORF (1967)). Selbst Eiweiße (horseradish peroxidase und Albumin) vermögen durch Interzellular-Spalten (also nicht durch Pinozytose) das Ependym zu passieren (BRIGHTMAN (1968) und BERING (1955)). Die Passage durch die Interzellular-Spalten konnte auch für den Übertritt von Albumin (Molekulargewicht 69 000) aus dem Liquor in den corticalen ECR nachgewiesen werden (MATSEN et al. (1972)). Die sogenannte 'sink action' (DAVSON (1963)) des CSF setzt ebenfalls die freie Kommunikation des ECR mit dem CSF voraus.

Der Bewegung durch den ECR einerseits und dem Austausch zwischen CSF und ECR andererseits liegen dieselben anatomischen Voraussetzungen zugrunde: die Interzellular-Spalten, aus denen der ECR besteht.

Theoretisch gibt es nun zwei physikalisch grundverschiedene Mechanismen, die eine solche Bewegung bewerkstelligen könnten:

1. Diffusion
2. Flüssigkeits-Strom (bulk flow)

Diffusion heißt Kinese aufgrund und in Richtung eines Konzentrations-Gefälles. Strömung jedoch heißt Kinese aufgrund und in Richtung eines hydrostatischen Druck-Gefälles.

Diffusions-Prozesse hängen über die Diffusions-Konstante von den Einstein-Stokes'schen Molekül-Radien ab und sind daher für große Moleküle wie Eiweiß extrem langsam. Ein Flüssigkeits-Strom könnte einen wesentlich effektiveren und schnelleren Transport gewährleisten.

Daß Diffusions-Prozesse im ECR stattfinden, kann als gesichert gelten (RALL et al. (1962) und POLLAY et al. (1971)). Die physikalisch-strukturellen Voraussetzungen für einen Flüssigkeits-Strom im ECR sind jedoch denkbar ungünstig. Wegen der schmalen und gewundenen Struktur des ECR müßte man das Gewebe als ein poröses Medium betrachten. Ein Flüssigkeits-Strom durch poröse Medien kann mit dem Darcy'schen Gesetz (Flüssigkeits-Strom abhängig vom Druckgradienten) beschrieben werden. Das Darcy'sche Gesetz gilt aber nur bis zu einer Spaltbreite von mindestens $3 \cdot 10^{-6}$ m (BUSCH et al. (1972)). Die Spaltbreite im ECR ist jedoch noch kleiner, nämlich unter 10^{-7} m.

Dennoch wird die Möglichkeit eines bulk flow durch den ECR des Gehirns in letzter Zeit verstärkt diskutiert (CSERR et al. (1974) und REULEN et al. (1975)).

Gegenstand der vorliegenden Untersuchung ist die theoretische Bestimmung der Parameter zur mathematischen Beschreibung von Diffusion durch den ECR einerseits und bulk flow andererseits.

2. Versuch

Im Institut für Neuropathologie im Klinikum Steglitz der FU Berlin wurde von STECHELE eine Versuchs-Serie durchgeführt, in der die Möglichkeit eines Flüssigkeits-Stroms durch den ECR geprüft werden sollte. Die Versuchsanordnung ging von folgenden Überlegungen aus:

1. Wenn ein bulk flow durch den ECR möglich ist, so müßte seine Strömungs-Geschwindigkeit (Volumen pro Zeit und pro Querschnitt) in Korrelation zu einem Druckgradienten stehen. Je höher der Druckgradient, desto größer die Strömungs-Geschwindigkeit.
2. Wenn ein bulk flow durch den ECR möglich ist, so müßte er nicht nur aus dem Hirngewebe in den CSF-Raum, sondern

prinzipiell auch umgekehrt aus dem CSF-Raum in das Hirngewebe zu erzielen sein.

3. Inulin wird praktisch nicht zellulär gespeichert, und
4. Inulin vermag nicht die Blut-Hirn-Schranke zu passieren.
Es wird also nicht vom Gefäßsystem aus dem Gewebe abtransportiert.

Daß die Blut-Hirn-Schranke den Austritt von Inulin aus den Kapillaren in das Gewebe wesentlich einschränkt, ist bekannt (OLDENDORF (1970)). Das berechtigt zu der Annahme, daß Inulin auch umgekehrt vom ECR in die Gefäße nur zu einem minimalen Prozentsatz übertreten kann.

Es gibt eine Reihe von Untersuchungen, die Inulin auch intrazellulär nachgewiesen haben: NICHOLLS et al. (1967), SHAYWITZ (1972) und LUND-ANDERSEN (1974). Dagegen fanden GOODMAN et al. (1973) kein intrazelluläres Inulin. LUND-ANDERSEN (1974) erklärt diesen Befund damit, daß die intrazelluläre Aufnahme von Inulin eine Frage der Zeit (von Stunden) ist. Die Versuche von STECHELE dauerten in der Regel unter zwei Stunden, so daß der intrazelluläre Anteil des Inulins vernachlässigt werden darf.

Außerdem spielt auch die Qualität, das heißt die Reinheit des Inulins eine Rolle (LEVI (1969)). Doch selbst die Autoren, die angeben, daß Inulin in die Zellen gelange, berichten, daß immerhin noch 80 % des Inulins extrazellulär bleiben (bei einem ECR von 15 %) (NICHOLLS et al. (1967)).

Die Annahmen unter Punkt 1 und 2 konnten notwendigerweise nur hypothetischer Natur sein.

2.1. Methode

Die Versuche wurden an Katzen ausgeführt. Dabei wurde eine Methode angewandt, die eine Variante der sogenannten ventriculocisternalen Perfusion (RALL et al. (1962)) darstellt. Mit einer Nadel werden hierzu einer der Seiten-Ventrikel und die Cisterna magna punktiert (Abb. 1).

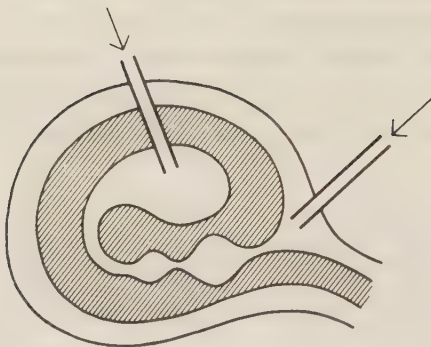


Abb. 1: Lage der Sonden bei ventriculo-cisternaler Perfusion

Über diese Nadeln können die Ventrikel-Räume und der subarachnoidal-Raum mit künstlichem Liquor perfundiert werden. In den Versuchen von STECHELE wurde dem künstlichen Liquor markiertes ^{14}C -carboxy-Inulin zugesetzt.

Die Modifikation der klassischen ventriculo-cisternalen Perfusion bestand darin, daß das Perfusat unter Druck in den CSF gegeben wurde. Die dabei angewandte Perfusionstechnik erlaubte es, den Perfusions-Druck auf einem beliebigen Wert konstant zu halten. Der Perfusionsdruck ist nach ZWETNOW et al. (1968) definiert als die Differenz zwischen mittlerem arteriellen Blutdruck und dem intracraniellen Druck, der dem Venendruck entspricht.

Die Versuche wurden in drei Gruppen durchgeführt:

1. Perfusionsdruck 50 mmHg
2. Perfusionsdruck 30 mmHg
3. Perfusionsdruck 0 mmHg

Das dem künstlichen Liquor zugesetzte Inulin sollte abhängig vom Flüssigkeits-Strom durch den ECR in das Gewebe des Katzen-Hirns gelangen (Abb. 2) und dort nachweisbar sein.

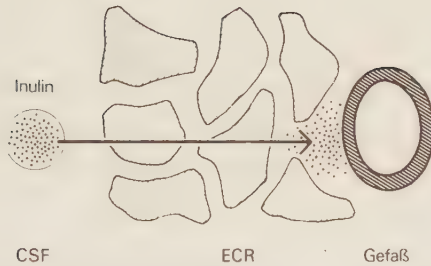


Abb. 2: Inulin als ECR-tracer auf dem Weg vom CSF in das Gewebe

Die Versuche dauerten zwischen 22 und 250 Minuten. Anschließend wurden die Hirne seziiert und Stücke, die vom Cortex bis zum Ependym reichten, herausgeschnitten. Diese Schnitte wurden in jeweils sechs Scheiben zerlegt und die Isotopen-Aktivität abhängig vom Ort gemessen (Abb. 3).

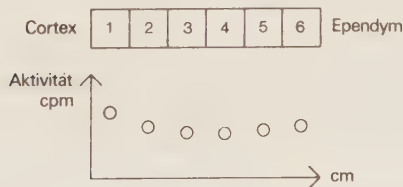


Abb. 3: Die Isotopen-Aktivität läßt sich jeweils einem bestimmten Ort im Gewebe zuordnen.

2.2. Ergebnisse

Wider Erwarten zeigt die im ECR angetroffene Inulin-Menge keine Korrelation zum Perfusions-Druck. Die Werte differierten zwischen den Serien 1 mit 50 mmHg und Serie 2 mit 30 mmHg nicht signifikant und unterschieden sich auch nicht von der Serie 3 mit 0 mmHg Perfusions-Druck (Tabelle 1). Dies muß dahingehend interpretiert werden: Ein bulk flow kann nicht

Tabelle 1: Versuchsergebnisse von STECHELE: Inulin-Konzentration (mg/100 ml) im ECR des Gewebes, abhängig vom Ort und von der Zeit (Perfusionsdauer in Minuten)

Serie		Zeit		Cortex-Oberfläche	C.-Mitte	C.-Grenze	Marklager-Grenze	M.-Mitte	M.-Oberfläche
AS	6	60	9,75	5,75	1,17				
AS	7	90	11,33	6,00	2,11	8,13	1,49		3,08
AS	8	53	6,05	2,43	0,45	2,77	1,47		1,61
AS	10	90	29,83	4,36	5,11	3,56	21,00		19,25
AS	11	135	6,77	2,00	0,33	1,55	0,33		1,14
AS	12	90	10,66	7,13	0,55	1,54	9,25		0,04
BS	3	120	7,06	2,07	0,07	7,32	3,69		5,03
BS	5	100	4,34	1,81	7,51	3,37	3,95		9,25
BS	6	65	10,58	5,48	4,80	1,48	0,85		1,26
CS	3	60	4,20	2,04	1,47	7,56	27,41		31,58
CS	4	90	18,16	13,66	18,00	3,40	1,86		1,84
CS	5	110	6,92	1,78	1,48		17,66		64,58
CS	7	80	0,37	0,10	0,05	0,05	0,14		0,17
Kontroll-Serie mit ausschließlich intravenöser Inulin-Gabe, ohne ventrikulocisternale tracer-Applikation									
DS	3	40	$1,6 \cdot 10^{-4}$	$2,2 \cdot 10^{-4}$	$1,3 \cdot 10^{-4}$	$1,5 \cdot 10^{-4}$	$1,3 \cdot 10^{-4}$		$2,5 \cdot 10^{-4}$
DS	4	75	$2,1 \cdot 10^{-2}$	$1,7 \cdot 10^{-2}$	$1,9 \cdot 10^{-2}$		$1,1 \cdot 10^{-2}$		$2,2 \cdot 10^{-2}$
DS	5	72	$3,0 \cdot 10^{-2}$	$2,3 \cdot 10^{-1}$	$2,5 \cdot 10^{-1}$	$1,6 \cdot 10^{-1}$	$1,3 \cdot 10^{-1}$		$2,2 \cdot 10^{-1}$

stattgefunden haben.

Es zeigte sich jedoch eine deutliche Abhängigkeit der Inulin-Aktivität vom Ort. Die höchste Inulin-Aktivität war zu erhalten in den cortex- bzw. ependym-nahen Schichten; die geringste Inulin-Aktivität wurde gemessen in den Schichten, die vom Cortex und Ependym am weitesten entfernt lagen.

Dieser Sachverhalt spricht jedoch sehr dafür, daß Diffusions-Prozesse sich abgespielt hatten.

3. Theoretische Überlegungen

Die Versuche von STECHELE haben keinen direkten Beweis für die Existenz eines bulk flow durch den ECR erbringen können. Das Inulin war zwar aus dem CSF in den ECR gelangt. Doch das wichtigste Indiz für einen bulk flow, die Korrelation mit dem Druck, konnte nicht evident gemacht werden. Alles spricht dafür, daß die stattgehabte Inulin-Bewegung durch den ECR sich allein mit Diffusions-Vorgängen hinreichend erklären läßt.

Diffusion läßt sich mathematisch beschreiben. Die experimentell gefundenen Werte müßten daher in Übereinstimmung zu bringen sein mit theoretischen Werten, wie sie sich aus mathematischen Berechnungen der Diffusion ergeben.

Erst wenn eine deutliche Diskrepanz zwischen den experimentell gefundenen Werten und theoretisch errechneten Werten nachzuweisen wäre, müßte die Möglichkeit des bulk flow erneut in Erwägung gezogen werden.

3.1. Das Modell

Die Schwierigkeit besteht nun darin, die komplizierte Hirn-Struktur durch ein Modell zu erfassen, das einerseits noch mathematisch lösbar bleibt, andererseits von den gegebenen Verhältnissen nicht zu sehr abstrahiert.

Will man die Versuchs-Ergebnisse mit theoretischen Werten vergleichen, so müssen folgende Voraussetzungen berücksichtigt werden.

1. Das Inulin diffundiert von zwei Flächen (cortical und ependymal) her in das Gehirn.
2. Die Inulin-Konzentration an den beiden Oberflächen (Cortex und Ependym) ist konstant auch für eine Zeit $t > 0$.

Diesen beiden Voraussetzungen wird die Diffusions-Gleichung, die NICHOLLS et al. (1964) angeben, nicht gerecht.

Ferner gilt es zu berücksichtigen, daß die Oberfläche, die der Diffusion des Inulins vom Cortex aus zur Verfügung steht, größer ist als die Oberfläche vom Ependym aus. Den Verhältnissen der Versuchs-Serie von STECHELE läßt sich somit sehr nahe kommen, wenn man sich das Gehirn abstrakt als eine Hohl-Kugel vorstellt (Abb. 4).

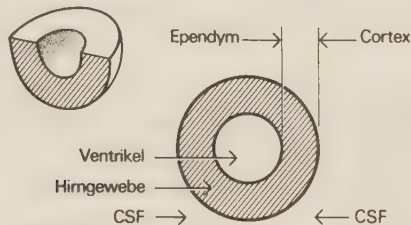


Abb. 4: das Gehirn, repräsentiert durch das Modell einer Hohl-Kugel

Die Ventrikel werden hier durch den inneren Hohl-Raum der Kugel repräsentiert, und der CSF umgibt die Hohl-Kugel an ihrer äußeren Oberfläche.

Dasselbe Modell einer Hohlkugel als Grundlage mathematischer Berechnungen findet man auch bei PATLAK (1967).

PATLAK (1967) und besonders WELCH (1969) haben jedoch äußerst komplizierte mathematische Modelle entwickelt. Sie versuchen, transkapilläre, extracelluläre und arachnoidale Transport-Vorgänge mit einem umfassenden Gleichungs-System zu erfassen.

Die Versuchsanordnung von STECHELE erlaubte es aber, den Effekt von arachnoidaler und kapillärer Resorption zu eliminieren. Somit spielte nur noch der Transport-Prozeß im ECR des Hirngewebes eine Rolle. Für diesen Fall dürfte es also zulässig sein, sich auf die Beschreibung der Diffusion im ECR zu beschränken. Von Resorption und Filtration darf also abgesehen werden.

3.2. Die Diffusions-Gleichung

Die allgemeine Beschreibung der Diffusion ist gegeben durch das 2. Ficksche Gesetz in der Form einer partiellen Differentialgleichung:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} \quad (1)$$

dabei bedeutet:

C = Konzentration abhängig von Ort (x) und Zeit (t)

t = Zeit

x = Ort

D = Substanz-spezifische Diffusions-Konstante

Das Inulin diffundiert nun von innen, d.h. den Ventrikeln (= ependymal) und von außen (= cortical) in das Gehirn.

Somit läßt sich formulieren:

$$a \leq r \leq b$$

$$C = C(r, t)$$

Es bedeutet (Abb. 5):

a = Radius der inneren Hohl-Kugel

b = Radius der Oberfläche der Hohl-Kugel

r = Ort, für den die Konzentration zu berechnen ist

C = Konzentration der Substanz am Ort x zur Zeit t

t = Zeit

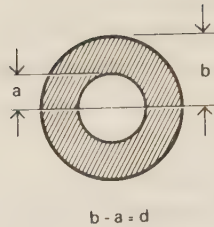


Abb. 5: Lage des inneren (a) und äußeren (b) Hohl-Kugel-Radius und der Diffusions-Strecke (d)

Für die Diffusions-Strecke d gilt:

$$b - a = d$$

Es gelten nun folgende Randbedingungen:

$$C = C_1 \text{ für } r = a, r = b \text{ und } t \geq 0$$

$$C_1 = \text{konstant}$$

es bedeutet:

$$C_1 = \text{Konzentration der Substanz im CSF}$$

Gleichung 1 erhält somit folgende Gestalt:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \left(\frac{\partial^2 C}{\partial r^2} + \frac{2}{r} \frac{\partial C}{\partial r} \right) \quad (2)$$

Bei CRANK (1967), S. 94, (6.48)) findet sich eine Lösung der Gleichung 2, das heißt für das Modell einer Hohlkugel und den gemachten Randbedingungen:

$$\begin{aligned} \frac{C - C_0}{C_1 - C_0} &= \\ &= 1 + \frac{2}{\pi r} \sum_{n=1}^{\infty} \left(\frac{b \cos n \pi - a}{n} \right) \sin \frac{n \pi (r - a)}{b - a} \exp(n) \\ &\quad - \frac{D n^2 \pi^2 t}{(b-a)^2} \\ \exp(n) &= e \end{aligned} \quad (3)$$

dabei gilt

$$C_0 = f(r) \text{ für } a \leq r \leq b \text{ und } t \leq 0$$

es bedeutet:

C_0 = Konzentration am Ort (r) zu Beginn der Diffusion

Aus den Versuchs-Bedingungen sind für folgende Parameter die Werte gegeben:

$C_0 = 0$, zu Beginn der Versuche befand sich kein Inulin im Hirngewebe

$C_1 = 36,6$ mg/100 ml , die Inulin-Konzentration im CSF konnte aufgrund der Perfusionstechnik konstant gehalten werden

$t = t_1$ für Versuch 1

t_n für den n-ten Versuch

Für den Ort, an dem die Inulin-Konzentration zu berechnen ist, gilt (Abb. 6) wegen der Lage der Hirn-Schnitte

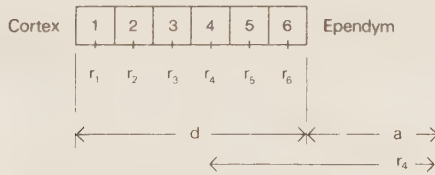


Abb. 6: Orte, für die jeweils die Konzentration zu errechnen ist, mit den Radien ($r_1 \dots r_6$) im Modell der Hohl-Kugel

$r = r_1 = 11d/12 + a$ wobei a noch zu bestimmen bleibt

$$r_2 = 9d/12 + a$$

$$r_3 = 7d/12 + a$$

$$r_4 = 5d/12 + a$$

$$r_5 = 3d/12 + a$$

$$r_6 = d/12 + a$$

Der Literatur kann man den Wert für die Diffusions-Konstante D von Inulin entnehmen

D (cm²/sec.)

$2,98 \cdot 10^{-6}$	LANMAN et al. (1971)	¹⁴ C-carboxy-Inulin
$1,3 \cdot 10^{-6}$	LUND-ANDERSEN (1974)	
$2,5 \cdot 10^{-6}$	LEVIN et al. (1970)	in Agar
$1,2 \cdot 10^{-6}$		im Cortex

Der Wert von LANMAN et al. (1971) gilt für Inulin mit derselben Substitutions-Gruppe wie der des von STECHELE verwendeten Inulins. Außerdem kann LANMAN eine gute Übereinstimmung seines Wertes von 2,98 mit dem theoretischen Wert nach der Einstein-Stokes'schen Gleichung (2,96) nachweisen.

3.3. Behinderte oder unbehinderte Diffusion

Diffusion durch den ECR erscheint auf dem ersten Blick als äußerst komplizierter Vorgang. Die diffundierenden Moleküle müssen ihren Weg zwischen den Zellen hindurch finden (Abb. 7).

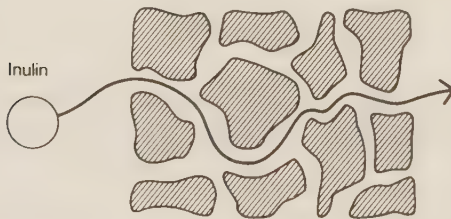


Abb. 7: Weg des Inulins durch den ECR

Zwei Momente scheinen dabei ihren Weg zu behindern:

1. Die Zellen selbst, um die sie jeweils herumwandern müssen
2. Die Enge der Interzellulär-Spalten

Dennoch gehen eine Reihe von Untersuchungen davon aus, daß die Diffusion von Inulin durch den ECR als unbehindert gelten kann (z.B. LUND-ANDERSEN (1974)).

Für unbehinderte Diffusion sprechen mehrere Gesichtspunkte:

1. Diffusion beruht auf der Braun'schen Molekular-Bewegung.
Im Gegensatz zur beschleunigten Bewegung aufgrund kinetischer Energie vermögen deshalb diffundierende Moleküle den gewundenen Spalten im ECR ohne Energieverlust zu folgen (LANDAU et al. (1971)).
2. Inulin hat einen Molekül-Radius von $15 \text{ \AA}$ ($= 1,5 \cdot 10^{-9} \text{ m}$) (HEISEY et al. (1962)). Die Filtration von Inulin in der Niere, wo der Poren-Radius 30 bis $75 \text{ \AA}$ beträgt, ist nur leicht behindert (SIEGENTHALER (1973), S. 786). Die Spalt-Breite des ECR beträgt aber mindestens $200 \text{ \AA}$ (HORSTMANN et al. (1959)). Die Spalten sind um das 10-fache breiter als das Inulin-Molekül.

Die Diffusion größerer Moleküle (Eiweiße) jedoch wird durch die Enge der Interzellular-Spalten behindert (NICHOLLS et al. (1964)). Für behinderte Diffusion gilt dann die Beziehung (18):

$$\frac{D'}{D} = \frac{(1-a/r)^2}{1+2,4a/r} \quad (4)$$

es bedeutet:

D = Diffusions-Konstante

D' = Diffusions-Konstante bei behinderter Diffusion

a = Einstein-Stokes'scher Molekülradius der diffundierenden Substanz

r = Spaltbreite

Mit einem Einstein-Stokes-Radius von $a \approx 15 \text{ \AA}$ für Inulin und einer Spaltbreite von $200 \text{ \AA}$ würde nach Gleichung 4 die Diffusions-Konstante von Inulin von

$$2,98 \cdot 10^{-6} (\text{cm}^2/\text{sec}) \text{ zu}$$

$$2,17 \cdot 10^{-6} (\text{cm}^2/\text{sec})$$

Die Spaltbreite des ECR wäre somit in unserem Fall der Parameter, der entscheidet, ob von behinderter oder unbehinderter Diffusion ausgegangen werden kann.

Es besteht jedoch Grund zu der Annahme, daß die Angaben von 200 Å für die Spaltbreite des ECR zu niedrig sind.

3.3.1. Spaltbreite im ECR

In der Literatur findet man die Interzellular-Spalten des ECR relativ konstant mit etwa 200 Å Breite angegeben (Tabelle 2).

Spaltbreite des ECR

150 - 200 Å	HORSTMANN et al. (1959)
100 - 300	WOLF (1970)
100 - 150	NICHOLLS et al. (1964)

Tabelle 2: Literatur-Angaben zur Spaltbreite des ECR

Diesen Werten liegen vor allem die elektronenmikroskopischen Aufnahmen von HORSTMANN zugrunde. VAN HARREVELD et al. (1965) konnten zeigen, daß die Größe des ECR im Elektronenmikroskop abhängt von der Art der Präparation des Gewebes. Das Hirn-Gewebe neigt in vitro zu einer Schwellung der Zellen und, daraus resultierend, zu einer Abnahme des ECR. Die Angaben des ECR-Volumens von etwa 4 % bei HORSTMANN waren deshalb zu klein. VAN HARREVELD et al. (1965) fanden die Spalten jedoch paradoxerweise nicht breiter als in den Aufnahmen HORSTMANNs. Auf neueren elektronenmikroskopischen Bildern in der Literatur kann man jedoch Spaltbreiten von 1 000 Å (BERNARD et al. (1974)) und 500 Å (VAN HARREVELD et al. (1974)) nachmessen. BONDAREFF et al. (1970) beschreiben ECR-Seen ('lakes') mit 1 000 Å Durchmesser.

So sind auch in letzter Zeit verschiedentlich schon Zweifel an den 200 Å für die Spaltbreite des ECR geäußert worden. KLATZO (1968) hält die Spaltbreite im ECR in vivo für größer als unter dem Elektronenmikroskop. DAVSON (1970) (S. 105) hält Spaltbreiten von 400 Å durchaus für möglich.

Man kann nun von folgender Überlegung ausgehen:

Den Angaben von 200 Å Spaltbreite liegen elektronenmikroskopische Aufnahmen zugrunde, die nur einen ECR von etwa 4 % erkennen lassen (HORSTMANN et al. (1965)). Da der ECR in vivo

jedoch größer ist (VAN HARREVELD et al. (1965)), müßte auch die wirkliche Spaltbreite größer sein. Aus dem Größen-Verhältnis der prozentualen ECR-Angaben könnte man Rückschlüsse ziehen auf die Größe der wirklichen Spaltbreite. Hierzu braucht es aber der neueren Angaben über die Größe des ECR.

3.3.2. Relative Größe des ECR

Die Angaben über die Größe des ECR sind wenig einheitlich. Dabei überrascht, daß Autoren mit den verschiedensten Methoden oft dieselben Werte gefunden haben, aber mit denselben Methoden oft die verschiedensten Werte. Tabelle 3 ist eine Zusammenstellung einiger Literaturangaben zum Inulin-ECR, Tabelle 4 zu den elektronenmikroskopisch gefundenen ECR-Angaben und Tabelle 5 über weitere Bestimmungs-Verfahren. Bei dieser Fülle von Daten dürfte ein Wert von 12 % für den ECR als relativ gesichert gelten. Hierbei wird nicht berücksichtigt, daß der ECR des Gehirns womöglich in zwei Kompartimente zerfällt (LEVIN, E. et al. (1971, 1972) und KATZMAN (1968)); denn es interessiert hier nur die Größe des ECR, wie er vom CSF aus zu erreichen ist. Der Wert für dieses Kompartiment liegt in guter Übereinstimmung mit 12 % (nämlich bei 13 %, KATZMAN (1968)).

Inulin-ECR %	Autor	Jahr	Methode	Spezies
29 6 intrazellulär	LUND-ANDERSEN	1974	in vitro	rat
12 cortex 20 cerebellum	GOODMAN	1973	in vitro	rat
13,6	SHAYWITZ	1972	v.c.	cat
4	VERNADAKIS	1965	i.v.	rat
5	MORRISON	1959	i.v.	dog
18	TREHERNE	1962	in vitro	invertebrate
16,5 14,0	LEVIN, E.	1971	i.v. & csf csf	rabbit
13	FRIEDE	1971	in vitro	Amia calva
10	HEISEY	1970	v.c. & s.a.	turtle
17 - 20	LEVIN, V.A.	1970	s.a.	rabbit cat dog monkey
21	VAN HARREVELD	1965		rabbit
27	BOURKE	1965		cat
34				monkey
15 - 20	FENSTERMACHER	1970		cat
13	KATZMAN	1968	csf	cat
12,7 N.caud 6,1 Thal. 11,5 Pons 10,1 N.caud 17,5 Thal. 10,4 Pons	OPELT	1967	v.c.	Hund Rhesus-Affe
13,5 - 14,5	WOODWARD	1967	v.c.	rat
7 - 14	RALL	1962	v.c.	dog

v.c. = ventriculo-cisternale Perfusion

s.a. = subarachnoidale Perfusion

i.v. = intravenös appliziert

csf = in den Liquor appliziert

Tabelle 3: Literatur-Angaben zum Inulin-ECR in %

Tabelle 4 Elektronenmikroskopische Untersuchungen

% ECR	Autor	Jahr
22,3	BERNARD	1974
7,6	PATEL	1971
12,3 Astrozyten		
19,9 total		
9,1	BONDAREFF	1970
23,6	VAN HARREVELD	1965
3 - 5	HORSTMANN	1959

Tabelle 4: Literatur-Angaben zu elektronenmikroskopischen Bestimmungen des ECR in %

% ECR	Autor	Jahr	Methode
22,4	HU	1973	in vitro sorbitol
17,2	POLLAY	1971	sucrose rabbit
9 - 14	REULEN	1970	Thiocy i.v. & i.c.
8 - 12	CUTLER	1967	sulfate
9	OLDENDORF	1967	sucrose
10 cortex 8 Mark	FENSTERMACHER	1967	sucrose

Tabelle 5: Literatur-Angaben zu weiteren Bestimmungsverfahren des ECR in %

3.3.3. Folgerungen

Es soll nun die Frage geprüft werden, ob der Wert von $200 \text{ \AA}$ nicht zu niedrig angesetzt ist für die Spaltbreite des ECR. Vor allem auf HORSTMANN et al. (1959) geht dieser Wert von $200 \text{ \AA}$ zurück. HORSTMANN et al. (1959) hatten nämlich nur einen ECR von 4 % ermittelt. Tatsächlich dürfte der ECR jedoch bei 12 % liegen.

Wenn aber der prozentuale Anteil des ECR von HORSTMANN et al. (1959) zu niedrig angegeben wurde, dann müßte logischerweise auch die Spaltbreite bei ihm zu niedrig angesetzt sein.

Bei den Aufnahmen, die HORSTMANN et al. (1959) vorlagen, war eine Schwellung der Zellen während der Präparation für das Elektronenmikroskop eingetreten. Deshalb lag der prozentuale Anteil des ECR bei HORSTMANN et al. (1959) zu niedrig, wie VAN HARREVELD et al. (1965) zeigen konnten. Eine Schwellung der Zellen müßte auch eine Verminderung der Spaltbreite zur Folge haben, nicht nur eine Verminderung des prozentualen Anteils des ECR.

Über diesen Zusammenhang konnte aber leicht Verwirrung entstehen. Bei HORSTMANN et al. (1959) findet sich nämlich folgende Beziehung zwischen dem prozentualen Anteil des ECR und der Zell-Dicke:

ECR-Volumen	Zell-Dicke
30 %	$1 \cdot 10^{-7} \text{ m}$
5 - 7 %	$5 - 7,5 \cdot 10^{-7} \text{ m}$

Der prozentuale Anteil des ECR nimmt ab, wenn die Zell-Dicke zunimmt. Aber - und das ist hier der springende Punkt - diese Beziehung formulierten HORSTMANN et al. (1959) für eine konstante Spaltbreite des ECR von $200 \text{ \AA}$.

Daraus könnte nun fälschlicherweise der Schluß gezogen werden:

Eine Zell-Schwellung gehe nicht notwendig mit einer Verminderung der Spaltbreite des ECR einher; die Spaltbreite von $200 \text{ \AA}$ sei konstant; sie sei somit von HORSTMANN et al. (1959) nicht zu klein gemessen worden.

Diese Schlußfolgerung muß jedoch eine Fehlinterpretation der Untersuchung von HORSTMANN et al. (1959) sein.

Die Spaltbreite kann nicht konstant bleiben bei einer Schwellung der Zellen. Es läßt sich nämlich nachweisen, daß bei konstanter Spaltbreite das Hirn-Volumen um ein Vielfaches hätte zunehmen müssen bei einer Zellschwellung (siehe Punkt 3.3.3.1. - Gedankenexperiment zur Spaltbreite des ECR). Eine solch extreme Volumenzunahme des Gewebes ist aber unrealistisch und nirgendwo beschrieben worden. Dieser Widerspruch löst sich jedoch dann auf, wenn man sich genau vergegenwärtigt, unter welchen Voraussetzungen die Beziehung zwischen Zell-Dicke, ECR-Volumen und Spaltbreite bei HORSTMANN et al. (1959) formuliert wurde.

HORSTMANN et al. (1959) bezogen das ECR-Volumen nämlich nicht auf das Volumen des gesamten Gehirns, sondern auf das Volumen einer einzelnen Zelle. Ihnen ging es gar nicht darum, nachzuweisen, daß die Spaltbreite trotz Zellschwellung konstant bleiben kann. Sie hatten auf ihren Aufnahmen überall etwa die gleiche Spaltbreite gemessen, aber erhebliche Unterschiede bei der Dicke der Zellfortsätze gefunden. Sie interessierte die Berechnung des prozentualen Anteils des ECR aus diesen Aufnahmen. Dabei fanden sie eine Abhängigkeit des prozentualen Anteils des ECR von der Dicke der Zellfortsätze (Abb. 8).

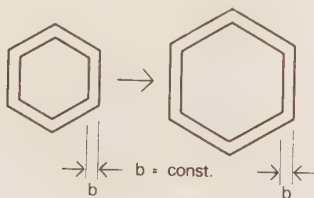


Abb. 8: Beziehung zwischen dem prozentualen Anteil des ECR und der Dicke der Zellfortsätze bei konstanter Spaltbreite nach HORSTMANN et al. (1959)

Diese Beziehung, die HORSTMANN et al. (1959) nun zwischen Zell-Dicke und prozentualem Anteil des ECR bei konstanter Spaltbreite formulierten, gilt nur für eine einzelne Zelle. Diese

Beziehung läßt sich nicht übertragen auf das Verhalten des ECR, wenn man das Gewebe insgesamt betrachtet. Betrachtet man nämlich das Gewebe insgesamt, dann muß eine Zellschwellung - bei konstanter Zahl der Zellen und konstanter Spaltbreite - mit einer erheblichen Volumenzunahme des Gewebes einhergehen.

Der Schwierigkeit des Gegenstandes wegen soll dies in einem Gedanken-Experiment näher untersucht werden.

3.3.3.1. Gedanken-Experiment zur Spaltbreite des ECR

Anhand eines einfachen Beispiels kann die Auswirkung der Zellschwellung illustriert werden (Abb. 9 und Abb. 10). Wenn die Zellen schwellen, gibt es zwei Möglichkeiten für das Gewebe: Fall 1 und Fall 2.

Fall 1

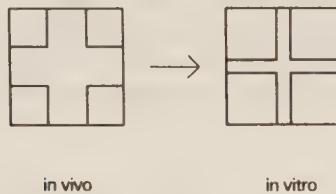


Abb. 9: Zunahme des Zell-Volumens ohne Zunahme des Hirn-Volumens, der ECR und die Spaltbreite werden kleiner, das Hirn-Volumen bleibt konstant, der prozentuale Anteil des ECR nimmt ab.

Fall 2

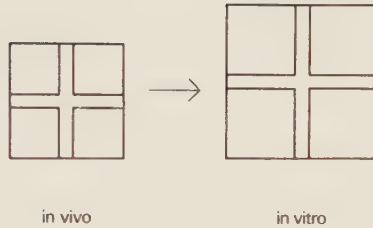


Abb. 10: Zunahme des Zell-Volumens mit gleichzeitiger Zunahme des Hirn-Volumens. Die Spaltbreite bleibt konstant, dann werden Hirn-Volumen und ECR absolut größer, der prozentuale Anteil des ECR jedoch geringer.

Die Fehl-Interpretation der Befunde von HORSTMANN z.B. durch DAVSON (1970) impliziert einen Sachverhalt, wie er durch Fall 2 wiedergegeben wird. Anhand dieses einfachen Modells kann man sich nun klar machen, daß diese Volumen-Zunahme (also Fall 2) nicht realistisch sein kann.

Betrachten wir Fall 2 genauer anhand eines einfachen Modells für den ECR des Hirngewebes (Abb. 11).

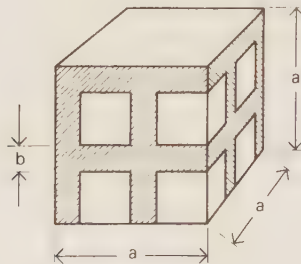


Abb. 11: Einfaches Modell für den ECR des Hirngewebes

Es sei:

a = Seitenlänge des Kubus

b = Spaltbreite

V_E = schraffierte Fläche = ECR-Volumen

dann gilt:

$$V_E = 6 a^2 b - 12 a b^2 + 8 b^3 \quad (5)$$

Für den prozentualen Anteil des ECR p gilt somit:

$$\frac{p}{100} = \frac{V_E}{a^3}$$

$$p = \frac{6 a^2 b - 12 a b^2 + 8 b^3}{a^3} 100$$

Gleichung 5 und der prozentuale Anteil des ECR p beschreiben die Verhältnisse *in vivo*. Gemäß Fall 2 soll nun die Zellschwellung *in vitro* einhergehen mit einer Zunahme des Hirnvolumens.

Das Hirn-Volumen nehme nun um den Faktor x zu. Dann gilt:

$$a^3 \text{ wird zu } x \cdot a^3$$

folglich:

$$a \text{ wird zu } x^{1/3} a$$

Der prozentuale Anteil des ECR p wird zu dem prozentualen Anteil des ECR q . Somit gilt für den prozentualen Anteil des ECR q (*in vitro*) im Fall 2 mit

b = konstant

$$q = \frac{6 b (x^{1/3} a)^2 - 12 \cdot (x^{1/3} a) b^2 + 8 b^3}{x \cdot a^3} 100$$

Das Verhältnis der prozentualen Anteile des ECR p (*in vivo*) zu q (*in vitro*) ist somit:

$$\frac{p}{q} = \frac{(6 a^2 b - 12 a b^2 + 8 b^3) \cdot x}{6 b (x^{1/3} a)^2 - 12 \cdot (x^{1/3} a) b^2 + 8 b^3}$$

Da aber die Spaltbreite b wesentlich kleiner ist als der normale Zelldurchmesser, kann hier gelten:

$$b \ll a$$

Somit vereinfacht sich die Beziehung der prozentualen Anteile des ECR p und q zu:

$$\frac{p}{q} = \frac{(6 a^2 b) \cdot x}{(6 a^2 b) \cdot x^{2/3}}$$

$$\frac{p}{q} = x \cdot x^{-2/3}$$

$$\frac{p}{q} = x^{1/3}$$

Wenn nun aber der prozentuale Anteil des ECR von 12 % (in vivo) auf 4 % (in vitro) abgenommen hat, dann hätte das Hirn-Volumen um das 27-fache zunehmen müssen:

$$\frac{p}{q} = \frac{12}{4} = x^{1/3}$$

$$x = 27$$

Es ist aber völlig unrealistisch anzunehmen, das Gewebe hätte bei der Präparation für das Elektronenmikroskop auf das 27-fache seines Volumens an Größe zugenommen.

Anhand des Gedankenexperiments kann man sich also ganz allgemein klar machen, daß die Spaltbreite des Gehirns nicht konstant bleiben kann, wenn die Zellen eine Schwellung mitgemacht haben. Wenn die Spaltbreite jedoch nicht konstant bleiben kann (wie Fall 2 und seine Untersuchung zeigte), dann muß eine Schwellung der Zellen auch mit einer Abnahme der Spaltbreite einhergehen (wie in Fall 1). Damit ist es aber sehr wahrscheinlich, daß die reale Spaltbreite im ECR größer ist als 200 Å. Die Untersuchung von HORSTMANN et al. (1959), die einen Zusammenhang zwischen einzelnen Zellfortsätzen und der Größe des ECR bei konstanter Spaltbreite beschrieb, kann also nicht als Gegenargument dienen.

3.3.4. Die wahrscheinliche Spaltbreite des ECR

Die reale Spaltbreite des ECR läßt sich ungefähr abschätzen. Aus dem Modell (Abb. 11) unter 3.3.3.1. geht hervor, daß keine einfache Beziehung besteht zwischen der Spaltbreite und dem Volumen des ECR.

Angenommen, das Hirngewebe setze sich aus einer Vielzahl solcher Kuben wie dem Modell des ECR (Abb. 11) zusammen. Dann errechnet sich das Volumen des ECR V_E nach Gleichung 5 wie folgt, wenn die Zahl der Kuben, aus denen sich das Gewebe zusammensetzt, gleich n sei:

$$V_E = n \cdot (6 a^2 b - 12 ab^2 + 8 b^3)$$

Da aber auch hier immer noch gilt:

$$b \ll a$$

kann vereinfachend gesagt werden:

$$V_E = n \cdot 6 a^2 b$$

Im Gedanken-Experiment zur Spaltbreite des ECR (3.3.3.1.) wurde versucht zu zeigen, daß das Hirn-Volumen bei einer Zellschwelung nicht wesentlich größer werden kann. Somit darf unterstellt werden: Die Seitenlänge a der Kuben bleibt annähernd konstant. Es läßt sich folglich die Konstante K definieren zu:

$$K = n \cdot 6 a^2$$

Folglich gilt:

$$V_E = K \cdot b$$

Das Volumen des ECR V_E ist somit in Annäherung proportional der Spaltbreite b im ECR.

Aus der Änderung des prozentualen Anteils des ECR kann also rückgeschlossen werden auf die Änderung der Spaltbreite. Bei einem ECR von 4 % betrug die Spaltbreite 200 Å (HORSTMANN et al. (1959)). Die Spaltbreite b bei einem prozentualen Anteil des ECR von 12 % errechnet sich somit nach der Beziehung

$$\frac{12}{4} = \frac{K \cdot b}{K \cdot 200}$$

zu:

$$b = 600$$

Die reale Spaltbreite des ECR darf somit auf 600 Å geschätzt werden.

Beträgt jedoch die Spaltbreite im ECR 600 Å, dann errechnet sich als Diffusionskonstante nach Gleichung 4 für behinderte Diffusion zu:

$$D' = 2,66 \cdot 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{sec}$$

Daß hier kaum noch von einer behinderten Diffusion gesprochen werden kann, zeigt Tabelle 6.

In diesem Zusammenhang ist eine Untersuchung von LEVIN et al. (1970) interessant. Sie fanden, daß die Diffusionskonstante des Inulins im Gehirn nur das 0,48-fache der Diffusionskonstanten im Agar beträgt. Sie erklärten diese Diskrepanz jedoch nicht mit einer Behinderung der Diffusion, sondern mit der Gewundenheit ('tuortuosity') der ECR-Spalten. Dies scheint in der Tat ein Faktor zu sein, der die Diffusion des Inulins im ECR beeinflusst. Der Weg durch den ECR kann nämlich kein gerader sein.

3.3.5. Die Gewundenheit der ECR-Spalten

Wie Abb. 7 zeigt, muß das Inulin buchstäblich um die Zellen herumdiffundieren. Die reale Diffusions-Strecke ist deshalb um einen bestimmten Faktor größer als die gerade Strecke zwischen zwei Punkten im ECR. Dieser Faktor läßt sich ermitteln.

Hierzu wurden 54 elektronenmikroskopische Aufnahmen von Katzen-Hirnen untersucht (8 000-fache Vergrößerung), auf denen Bezirke sowohl aus dem Mark als auch aus der Rinde abgebildet waren.

Auf die Fotos wurde eine Strecke L konstanter Länge (= 14 cm) eingezeichnet, und zwar mit jeweils verschiedener Steigung im Koordinaten-System (Abb. 12).



Abb. 12: verschiedene Lage der in jeweils vier elektronenmikroskopische ECR-Aufnahmen eingezeichneten Strecken

L = 14 cm

Dann wurde der kürzeste Weg durch den ECR von Punkt A nach Punkt B eingezeichnet (Abb. 13).

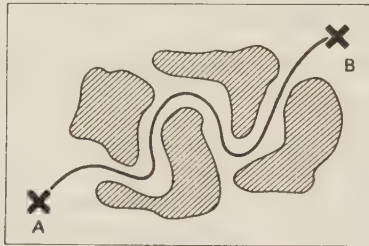


Abb. 13: der gewundene Weg von A nach B durch den ECR

Diese 54 Bilder konnten dann mit einem Planimeter analysiert werden. Mit dem Planimeter ist es möglich, die Koordinaten jedes beliebigen Punktes relativ zu einem in das jeweilige Bild gelegten Koordinatensystems anzugeben (Abb. 14).

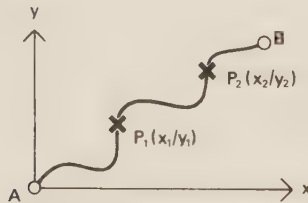


Abb. 14: die Koordinaten der verschiedenen Punkte auf dem Weg durch den ECR, bestimmt mit Hilfe des Planimeters

Wählt man die Punkt-Dichte eng genug, dann kann man eine solche geschlängelte Linie zerlegen in einzelne geraden Strecken (s). Es gilt dann

$$W = \sum_{i=1}^n s_i$$

hierbei ist:

W = die Länge der geschlängelten Linie auf einem der Fotos,
d.h. W entspricht dem realen Weg durch den ECR

s = die Strecke, die zwei Punkte mit den Koordinaten x_n/y_n und x_m/y_m miteinander verbindet (Abb. 15)

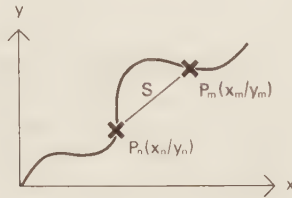


Abb. 15: die Verbindungs-Strecke s zweier Punkte (P_n und P_m) auf dem Weg durch den ECR

Für eine solche Verbindungsline s zweier Punkte gilt nach Pythagoras

$$s = \sqrt{(x_m - x_n)^2 + (y_m - y_n)^2}$$

Der Mittelwert $\bar{W}_M$ aller Weg-Längen (W) durch den ECR auf diesen 54 Bildern beträgt dann

$$\bar{W}_M = \frac{W_1 + W_2 + \dots + W_{54}}{54}$$

Auf diese Weise wurden folgende Werte gefunden

$$\bar{W}_M = 19,67$$

die lineare Strecke war konstant

$$L = 14,00$$

Den Faktor k , um den der reale Weg zwischen zwei Punkten im ECR größer ist als die gerade Strecke, erhält man dann nach

$$k = \frac{\bar{W}_M}{L}$$

$$k = \frac{19,67}{14,00}$$

$$k = 1,4$$

Der gewundene reale Weg durch den ECR beträgt somit das 1,4-fache des geraden.

LUND-ANDERSEN (1974) hat als theoretischen Wert $k = 1,5$ berechnet.

Wie die Gewundenheit der ECR-Spalten Eingang finden kann in Gleichung 3, läßt sich an Gleichung 1 zeigen (LUND-ANDERSEN (1974)):

$$\frac{C}{C_t} = \frac{D}{k^2} \frac{C}{C_x^2}$$

Die Lösung der partiellen Differentialgleichung 2 unterscheidet sich somit nur in der Exponenten-Funktion EXP(n) von Gleichung 3. Die Exponenten-Funktion EXP(n) wird zu:

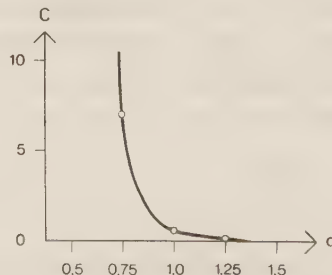
$$\text{EXP}(n) = e^{-\frac{D \cdot n^2 \pi^2 t}{(b-a)^2 k^2}}$$

Es wäre falsch, in Gleichung 3 jeden Parameter, der in die Diffusionsstrecke eingeht (a, b, r) mit dem Faktor k zu multiplizieren. Denn aus den Parametern (a) und (b) ergeben sich die Kugeloberflächen, die dann zu groß berechnet würden.

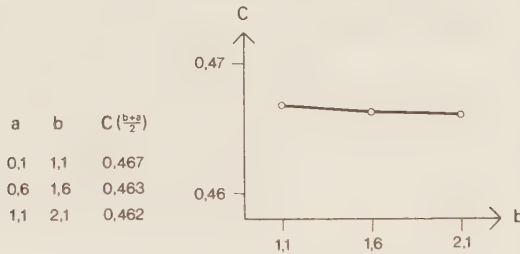
3.4. Die Diffusionsstrecke

Die Parameter a und b machen eine Aussage über die Diffusionsstrecke $d = b - a$. Die große Schwierigkeit ist es nun, diese Strecken so zu bestimmen, daß das abstrakte Kugel-Modell den realen Verhältnissen am nächsten kommt. In Test-Berechnungen mit Gleichung 3 läßt sich zeigen, daß die Strecke $d = b - a$ (= Diffusionsstrecke) den entscheidenden Parameter darstellt (die Zeit konstant eine Stunde genommen).

d	$C(\frac{b+a}{2})$
0.5	60
0.75	7
1.0	0.4
1.25	0.006
1.5	0.0



Dagegen spielt die relative Größe der Kugel eine geringe Rolle. Für konstantes $d = b - a$ wird die Konzentration kaum geringer, wenn b und mit ihm a größer werden.



Die Vergrößerung des Radius der Hohl-Kugel um 1 cm hat nur eine Verminderung der Konzentration um $0,5 \cdot 10^{-2}$ zur Folge. Auch WELCH (1969) hat die entscheidende Bedeutung der Diffusionsstrecke betont. Zur Bestimmung der Diffusionsstrecke in Katzenhirnen mußten deshalb Messungen am Objekt selbst vorgenommen werden.

Es wurde dazu der Abstand zwischen Cortex und Ependym an Schnitten gemessen, die ähnlich gelegt waren wie in den Versuchen von STECHELE (Abb. 16).

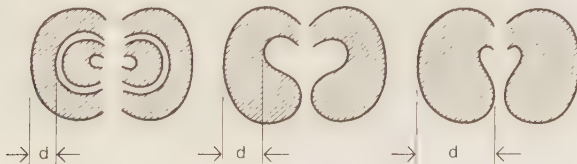


Abb. 16: gemessene Strecken zur Bestimmung des mittleren Abstandes von Cortex und Ependym

d (cm)

0,7	Mittelwert	1,07
0,7	Varianz	0,13
0,6	Standardabweichung	0,36
0,6	n	19
0,6		
0,6		
1,2		
1,1		
1,0		
1,2		
1,1		
1,0		
1,3		
1,2		
1,5		
1,4		
1,6		
1,7		
1,4		

Tabelle 6: gemessene Abstände von Cortex und Ependym

PATLAK (1967) nimmt als Diffusionsstrecke beim Kaninchen einen Wert von 0,7 cm, und WELCH (1969) referiert einen Wert von 0,9 cm bei Katzen.

Ein weiterer Anhaltspunkt, in welchen Dimensionen man sich bei der Bestimmung der Diffusionsstrecke zu bewegen hat, läßt sich rechnerisch finden.

BLINKOV (1968) gibt das Volumen des Katzenhirns mit 31 cm^3 an. Diesen Wert im Kugel-Modell eingebaut, ergibt

$$V = \frac{4}{3} \pi \cdot r^3$$

$$r = \left(\frac{3 V}{4 \pi} \right)^{1/3}$$

$$r = 1,9 \text{ cm}$$

Wenn man für das Ventrikel-Volumen einen Wert von $1,1 \text{ cm}^3$ annimmt, so erhält man

$$r_V = 0,64 \text{ cm}$$

Die Diffusionsstrecke beträgt somit

$$d = r - r_V$$

$$d = 1,26 \text{ cm}$$

Den Diffusions-Berechnungen mit Gleichung 3 wurden nun folgende Werte zugrunde gelegt:

$$C_1 = 36,6 \text{ mg/100 ml}$$

$$C_0 = 0 \text{ mg/100 ml}$$

$$D = 2,98 \text{ cm}^2/\text{sec}$$

$$k = 1,4$$

$$b = 1,5 \text{ cm}$$

$$a = 0,5 \text{ cm}$$

daraus folgt die Diffusionsstrecke $d = 1,0 \text{ cm}$. Die Werte für

$t = \text{Zeit}$

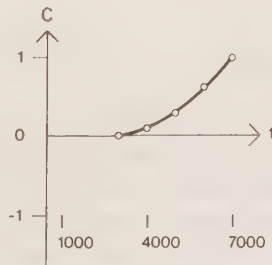
$r = \text{Ort}$

waren variabel und ergaben sich jeweils aus den Versuchs-Protokollen. Die Konzentration $C(r,t)$ stellt die jeweils zu berechnende Größe dar.

3.5. Standardisierung von Ergebnissen mit verschiedener Versuchsdauer

Bei Diffusionsvorgängen spielt die Zeit eine wesentliche Rolle. Berechnungen nach Gleichung 3 ergeben bei konstanten Hohl-Kugel-Radien ($a = 0,5 \text{ cm}$ und $b = 1,5 \text{ cm}$) für verschiedene Zeiten t folgende Konzentrationen C in Gewebemitte:

$t(\text{sec})$	$C(\frac{b+a}{2})$
1000	-0,0
2000	-0,0
3000	$0,19 \cdot 10^{-1}$
4000	$0,87 \cdot 10^{-1}$
5000	$0,27 \cdot 10^0$
6000	$0,60 \cdot 10^0$
7000	$0,10 \cdot 10^1$



Nun differiert aber die Diffusionsdauer während der Versuche von STECHELE erheblich (Tabelle 1). So muß ein Verfahren gefunden werden, diese Werte zu standardisieren. Die experimentellen Daten sollten ja mit theoretisch bestimmten Werten vergleichbar gemacht werden. Nur ein standardisierter Mittelwert der experimentellen Ergebnisse konnte dies jedoch leisten.

Als Standard-Zeit wurden 3 600 Sekunden gewählt, da sowohl Versuche mit kürzerer als auch mit längerer Dauer vorliegen. Es sind insgesamt 17 Versuche ausgewertet worden. In der Regel liefert ein Versuch 6 Werte, die zwischen Cortex und Ependym gemessen wurden.

Die 17 Versuche können nun folgendermaßen standardisiert werden:

Gesucht ist C_{ST} = Konzentration unter Standardbedingungen

Gegeben ist C_V = Konzentration laut Versuchsprotokoll

dann gilt

$$\frac{C_{ST}}{C_V} = \frac{C_{3600}}{C_T} \quad (6)$$

es bedeutet

C_{3600} = berechnete Konzentration zur Standardzeit (3600 sec)

C_T = berechnete Konzentration zur Versuchszeit

Die Standardisierung konnte nun für jeden Wert der Versuchs-Serien nach Gleichung 6 vorgenommen werden. Aus den jeweils 17 C_{ST} -Werten für den Ort ($r_1 \dots r_6$) ließ sich dann der Mittelwert bilden. Diese Mittelwerte für Ort ($r_1 \dots r_6$) konnten dann mit dem theoretischen Wert für diesen Ort verglichen werden.

4. Ergebnisse

4.1. Diffusions-Berechnung

In den Versuchs-Serien von STECHELE wurden die Hirnschnitte vom Cortex zum Ependym in 6 Abschnitte zerlegt. In diesen Schnitten wurde einzeln die Inulin-Konzentration bestimmt. Somit läßt sich jedem Gewebs-Abschnitt der Versuche ein

bestimmter Ort zuordnen, für den nach Gleichung 3 die Inulin-Konzentration theoretisch zu ermitteln war (Abb. 6).

Für jeden Ort ($r_1 \dots r_6$) wurden nach Gleichung 6 die Versuchs-Werte standardisiert und der Mittelwert aller 17 Versuche gebildet (Tabelle 7). Diese Mittelwerte, als Konzentration abhängig vom Ort eingezeichnet, lassen einen relativ gleichmäßigen Kurven-Verlauf erkennen.

Aus den theoretisch gefundenen Werten läßt sich ebenfalls eine Kurve zeichnen, die der Kurve der experimentellen Werte illustrativ gegenübergestellt werden kann (Abb. 17).

Inulin-Konzentration (mg/100 ml)

Cortex				Ependym			
9,74	2,54	0,69	1,09	4,63	11,35	Exp	
16,4	0,74	0,003	0,0008	0,41	13,3	Th	

Tabelle 7: Mittelwerte (Exp) der standardisierten, experimentellen Versuchsergebnisse von STECHELE und theoretisch berechnete (nach Gleichung 3) Diffusionswerte (Th).

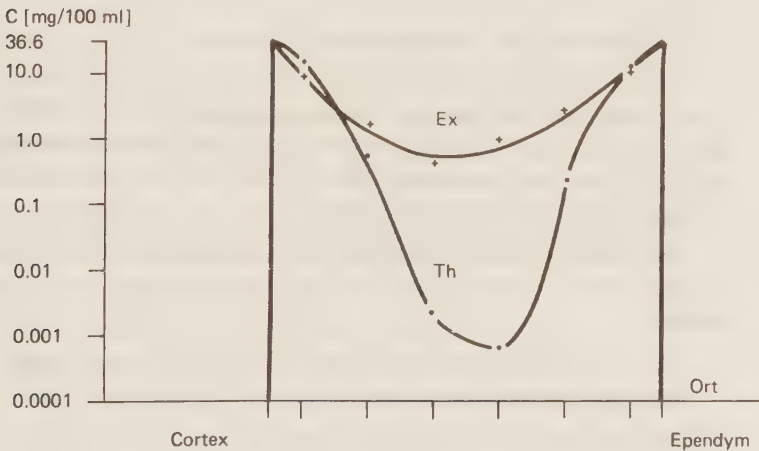


Abb. 17: graphischer Kurvenverlauf der experimentellen (Exp) und theoretischen (Th) Werte aus Tabelle 7. Die drei Serien von Gewebemitte bis zum Ependym konnten zur Auswertung der Versuchsergebnisse wegen zu großer experimenteller Ungenauigkeiten nicht herangezogen werden. Für die theoretischen Diffusionsberechnungen war dies jedoch ohne Relevanz.

Die Werte in Tabelle 7 und Abb. 17 zeigen:

1. eine relative Übereinstimmung oberflächen-nah (Cortex und Ependym) und
2. eine erhebliche Diskrepanz oberflächen-fern in den mittleren Gewebsabschnitten.

Theoretische wie experimentelle Ergebnisse sind somit auf ihre Validität zu prüfen. Es ist abzustecken, in welchen Punkten Skepsis den theoretischen Werten gegenüber angebracht ist.

Die Überprüfung der theoretischen Werte soll nun in einem doppelten Schritt erfolgen.

1. Der Vergleich mit Ergebnissen der Literatur. Hierbei läßt sich die Rolle der einzelnen Diffusions-Parameter untersuchen.
2. Die Frage nach alternativen theoretischen Modellen für die Hirnstruktur. Hierbei soll vor allem der Stellenwert der Diffusions-Strecke eruiert werden.

4.2. Validität der Diffusions-Berechnungen

Bei den Diffusions-Berechnungen für Inulin im ECR des Gehirns wurde unterstellt, daß von keiner Behinderung der Diffusion des Inulins durch die Enge der Spaltbreite im ECR auszugehen sei. Hingegen war die Gewundenheit der ECR-Spalten als wesentlicher Faktor angesehen worden.

In Test-Berechnungen mit Gleichung 3 läßt sich überprüfen, welcher Faktor die Inulin-Diffusion im ECR besser beschreibbar macht:

1. die Behinderung der Diffusion nach Gleichung 4 durch die Enge der Spaltbreite oder
2. die Gewundenheit der ECR-Kanäle.

Hierzu kann auf die Untersuchung von LEVIN et al. (1970) zurückgegriffen werden. LEVIN et al. hatten festgestellt, daß die Gewundenheit der ECR-Kanäle denselben Effekt wie eine Verminderung der Diffusions-Konstanten zur Folge hatte. Sie

untersuchten, für welchen Diffusions-Weg die Inulin-Konzentration C die Hälfte der Ausgangskonzentration C_1 betrug. Sie fanden dabei als Weg (in mm) für $C/C_1 = 0,5$:

Gehirn	Agar
0,9 mm Cortex	1,3 mm
0,8 mm N. caud.	

Diese empirische Untersuchung von LEVIN et al. (1970) soll nun verglichen werden mit Diffusions-Berechnungen nach Gleichung 3, dem Modell einer Hohl-Kugel für das Gehirn. Hieran läßt sich überprüfen, ob Diffusions-Berechnungen nach Gleichung 3 überhaupt in der Größenordnung von empirischen Diffusions-Messungen liegen.

Wenn dies der Fall sein sollte, dann läßt sich weiter differenzieren, ob bei Diffusions-Berechnungen für Inulin im ECR von einer Behinderung der Diffusion durch die Enge der Spaltbreite ausgegangen werden muß. Ebenfalls läßt sich so erhärten, ob die Gewundenheit der ECR-Spalten bei Diffusions-Berechnungen zu berücksichtigen sei.

Es wurde nun nach Gleichung 3 berechnet, nach welchem Weg (in mm) durch den ECR des Gewebes die Inulin-Konzentration im Gewebe die Hälfte der Ausgangskonzentration (36,6 mg/100 ml) beträgt.

Diese Berechnungen wurden durchgeführt mit der Diffusions-Konstanten bei unbehinderter Diffusion und mit den Diffusions-Konstanten, wie sie sich hypothetisch bei behinderter Diffusion (Gleichung 4) ergeben würden.

Diffusions-Konstante D ($10^{-6} \text{ cm}^2/\text{sec}$)

$D = 2,98$ bei unbehinderter Diffusion

$D = 2,17$ bei behinderter Diffusion, wenn die Spaltbreite mit $200 \text{ \AA}$ angenommen würde

$D = 2,66$ bei behinderter Diffusion, wenn die Spaltbreite mit $600 \text{ \AA}$ angenommen wird

Und weiter wurden diese Berechnungen durchgeführt einmal ohne Berücksichtigung des Gewundenheits-Faktors ($k = 1$) und zum anderen mit Berücksichtigung des Gewundenheits-Faktors ($k = 1,4$).

Dabei ließen sich folgende Werte errechnen und zusammenstellen (Tabelle 8). (Die Zeit betrug wie bei LEVIN et al. (1970)

t = 132 Minuten):

D ($10^{-6} \text{ cm}^2/\text{sec}$)	k	Weg (mm)
2,98	1	1,10
2,98	1,4	0,84
2,17	1	0,97
2,17	1,4	0,74
2,66	1	1,05
2,66	1,4	0,80

Tabelle 8: Weg (in mm) durch den ECR, bei dem im Gewebe die Hälfte der Ausgangskonzentration erreicht wurde; Diffusions-Konstante D bei unbehinderter oder behinderter Diffusion; ohne Berücksichtigung und mit Berücksichtigung des Gewundenheits-Faktors k

LEVIN et al. (1970) hatten als Weg 0,9 mm und 0,8 mm gefunden, bei dem im Gewebe die Hälfte der Ausgangskonzentration erreicht wurde. Die beste Übereinstimmung mit diesen empirischen Werten von LEVIN et al. (1970) erhält man, wenn man die Diffusions-Konstante für unbehinderte Diffusion D in Gleichung 3 einsetzt und weiter, wenn man den Gewundenheits-Faktor k berücksichtigt.

Für

$$D = 2,98 \cdot 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{sec}$$

und

$$k = 1,4$$

erhält man als Weg:

$$\text{Weg} = 0,84 \text{ mm}$$

LEVIN et al. (1970) ermittelten empirisch:

$$\text{Weg} = 0,8 \text{ mm (N. caudatus)}$$

$$\text{Weg} = 0,9 \text{ mm (Cortex)}$$

Es ergeben sich daraus folgende Konsequenzen:

1. Gleichung 3 und das Modell einer Hohl-Kugel sind durchaus geeignet, Diffusions-Prozesse im Hirngewebe zu beschreiben. Die errechneten Werte liegen alle in der Größenordnung der von LEVIN et al. (1970) bestimmten.

2. Eine Behinderung der Diffusion für Inulin durch die Enge der Spaltbreite darf ausgeschlossen werden. Selbst wenn die Spaltbreite nur 200 Å betragen sollte, errechnete man eine zu große Weg-Strecke (ohne Berücksichtigung des Gewundenheits-Faktors).

$$D = 2,17 \cdot 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{sec}$$

$$\text{Weg} = 0,97 \text{ mm}$$

Und andererseits erhielt man bei Berücksichtigung des Gewundenheits-Faktors zu geringe Weg-Strecken:

$$D = 2,17 \cdot 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{sec}$$

$$k = 1,4$$

$$\text{Weg} = 0,74 \text{ mm}$$

3. Die Gewundenheit der ECR-Spalten ($k = 1,4$) muß jedoch Eingang finden in die Diffusions-Berechnungen. Wenn der Gewundenheits-Faktor nicht mitberücksichtigt wird ($k = 1$), dann liegen die errechneten Weg-Strecken bei allen drei Diffusions-Konstanten D ($10^{-6} \text{ cm}^2/\text{sec}$) jeweils zu hoch:

$$\text{Weg} = 1,10 \quad (D = 2,98)$$

$$\text{Weg} = 0,97 \quad (D = 2,17)$$

$$\text{Weg} = 1,05 \quad (D = 2,66)$$

4. Dieser Vergleich ist jedoch auch ein Hinweis dafür, daß die reale Spaltbreite im ECR etwa 600 Å (und nicht nur 200 Å) beträgt. Für die Diffusions-Konstante bei (hypothetisch) unterstellter Behinderung der Diffusion durch ECR-Spalten von 600 Å Breite erhält man (unter Berücksichtigung des Gewundenheits-Faktors) eine Weg-Strecke (0,8 mm), die ebenfalls in guter Übereinstimmung mit den Untersuchungen von LEVIN et al. (1970) (0,9 bzw. 0,8 mm) liegt. Bei einer Spaltbreite von jedoch nur 200 Å erhält man eine Weg-Strecke (unter Berücksichtigung des Gewundenheits-Faktors), die zu niedrig liegt (0,74 mm).

Die Untersuchungen von LEVIN et al. (1970) lassen nur eine Überprüfung der Diffusions-Berechnungen für oberflächen-nahe

Gewebs-Abschnitte zu. Berechnungen für oberflächen-ferne Gewebs-Abschnitte sollen nun anhand alternativer Modelle problematisiert werden.

4.3. Alternative Modelle

Das Modell einer Hohl-Kugel repräsentiert die Hirn-Struktur, sofern Diffusions-Prozesse simultan vom Ependym und vom Cortex aus in das Hirngewebe zu berechnen sind. Spezielle Fragestellungen lassen jedoch auch andere Modelle sinnvoll erscheinen. Gilt es, die Diffusion zwischen Gyri und Sulci richtig zu erfassen, dann muß man ein spezifischeres Modell zur Anwendung bringen.

An einem frontalen und einem occipitalen Gewebs-Schnitt des Katzenhirns lassen sich folgende Entfernungen der Oberflächen messen (Abb. 18 und Tabelle 9):

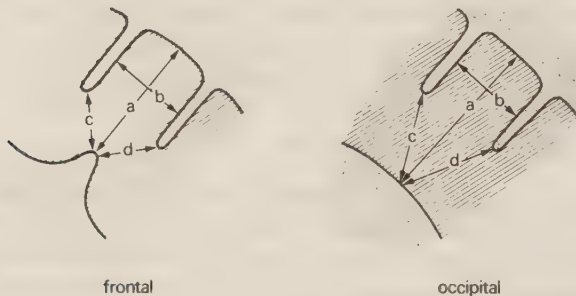


Abb. 18: Entfernungen der Oberflächen bei einem frontalen und einem occipitalen Hirnschnitt

frontal				occipital			
a	b	c	d	a	b	c	d
0,8	0,4	0,4	0,3	0,9	0,4	0,4	0,4
1,0	0,5	0,7	0,4	0,7	0,4	0,4	0,4
0,8	0,4	0,4	0,25	0,8	0,4	0,5	0,25
0,8	0,4	0,4	0,3	0,8	0,4	0,6	0,3
0,8	0,4	0,4	0,3	0,9	0,35	0,5	0,4
0,9	0,5	0,6	0,3	0,8	0,4	0,4	0,4
0,9	0,4	0,3	0,5	0,6	0,6	0,6	0,5
1,0	0,4	0,3	0,5	0,9	0,4	0,5	0,3
0,9	0,3	0,5	0,6	1,0	0,4	0,4	0,5
0,8	0,6	0,3	0,5	0,8	0,5	0,3	0,5

Tabelle 9: gemessene Werte der Distanzen a, b, c und d in Abb. 18

Wie aus Tabelle 9 hervorgeht, beträgt die Entfernung zweier Oberflächen bei diesen Hirn-Schnitten etwa 4 cm.

Die Beschreibung von Diffusions-Vorgängen in diesen Strukturen ließe sich mit dem Modell einer Scheibe (Abb. 19) oder auch dem Modell einer Kugel (Abb. 20) durchführen.

Scheiben-Modell (Abb. 19): Hier wird der Gewebs-Bereich zwischen zwei Sulci repräsentiert durch das Modell einer Scheibe. Die Diffusions-Strecke L liegt zwischen den beiden Oberflächen des Gyrus, die von den Sulci begrenzt werden. Die Substanz diffundiert nach diesem Modell nur aus den beiden Sulci in das Gewebe. Nicht berücksichtigt wird dabei die Diffusion über die Oberfläche, die senkrecht zu den beiden nahezu parallelen Sulci liegt.

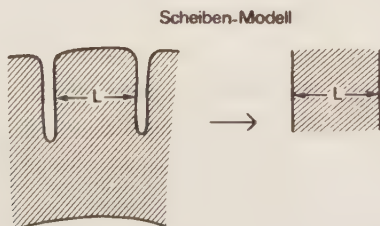


Abb. 19: Hirn-Gyrus, repräsentiert durch das Modell einer Scheibe mit der Dicke L

Kugel-Modell (Abb. 20): Hier wird der Hirn-Gyrus repräsentiert durch das Modell einer Kugel. Der Kugel-Durchmesser entspricht dem doppelten Krümmungsradius der Oberfläche des Gyrus. Nicht berücksichtigt ist dabei wiederum, daß die Entfernung des Ependyms wesentlich größer ist als der Kugeldurchmesser.

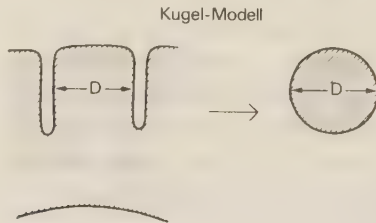


Abb. 20: Hirn-Gyrus, repräsentiert durch das Modell einer Kugel mit dem Durchmesser D

Bei CRANK (1967) finden sich die Lösungen der Diffusionsgleichung sowohl für das Scheiben-Modell (S. 45, (4.17)) als auch für das Kugel-Modell (S. 86, (6.19)). Unter Berücksichtigung des Gewundenheits-Faktors ($k = 1,4$) erhält man für verschiedene Scheiben-Dicken L bzw. verschiedene Kugel-Durchmesser D folgende Inulin-Konzentrationen in Scheiben- bzw. Kugelmittle (Tabelle 10), (Gleichungen bei CRANK (1967) für Scheiben-Modell S. 45, (4.17) und für das Kugel-Modell S. 86, (6.19)):

L bzw. D (cm)	C (mg/ 100 ml)	
	Scheiben-Modell	Kugel-Modell
0,3	11,0	29,96
0,4	4,0	17,96
0,5	1,2	8,03

Tabelle 10: Konzentration in Scheibenmitte bzw. Kugelmittle bei Scheibendicke L bzw. Kugeldurchmesser D

Diese Werte liegen wesentlich höher, als sie sich nach dem Hohl-Kugel-Modell errechnen würden. Der Grund liegt in der unterschiedlichen Länge der Diffusions-Strecke, die beim Hohl-Kugel-Modell erheblich größer war (1 cm gegenüber 0,3 bis 0,5 cm). Falls man aber für den mittleren Abstand des Ependyms vom Cortex ebenfalls einen Wert von 0,5 cm annehmen

würde, erhielte man nach dem Hohl-Kugel-Modell eine Inulin-Konzentration in Gewebe-Mitte von 14,7 (mg/100 ml). Dieser Wert liegt durchaus im Bereich der Werte von Tabelle 10.

Des weiteren ist zu konstatieren, daß beim Kugel-Modell höhere Werte gefunden werden als beim Scheiben-Modell. Die Frage, ob Kugel-Modell oder Scheiben-Modell, ist aber weniger entscheidend als die absolute Größe der Diffusions-Strecke. Dies geht deutlich aus dem Vergleich der Werte von Tabelle 7 mit den Werten aus Tabelle 10 hervor.

Die Konsequenz, die also gezogen werden muß, lautet: Der entscheidende Parameter scheint die Länge der Diffusions-Strecke zu sein, weniger die Frage, welches Modell man zugrunde legt.

5. Diskussion

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist die theoretische Beschreibung von Transport-Vorgängen durch den ECR des Gehirns. Die beiden Grund-Mechanismen, die einer Flüssigkeits-Bewegung durch den ECR zugrunde liegen können, sind:

1. Ein Konzentrations-Gefälle und daraus folgend Diffusion
2. Ein Druck-Gefälle und daraus folgend Flüssigkeits-Strom.

In den Abschnitten 3. (Theoretische Überlegungen) und 4. (Ergebnisse) wurde versucht zu demonstrieren, wie die mathematische Beschreibung eines solchen Transport-Vorgangs durch den ECR mit Hilfe von Diffusions-Parametern erfolgen kann. Dabei läßt sich zeigen, welche Parameter den Diffusions-Prozeß im wesentlichen beeinflussen und welche Parameter von untergeordneter Bedeutung sind.

Doch es bleibt die Frage zu beantworten, inwieweit reale Transport-Vorgänge im ECR durch Diffusions-Berechnungen schon hinreichend erfaßt werden. Es bleibt zu prüfen, welche Rolle ein eventueller Flüssigkeits-Strom im ECR spielt. Dabei darf davon ausgegangen werden, daß Diffusion im ECR nicht nur möglich ist, sondern auch tatsächlich stattfindet (s. Punkt 1. (Einleitung)). Das läßt sich aber vom Flüssigkeits-Strom nicht mit derselben Bestimmtheit sagen. Der Flüssigkeits-Strom kann

noch keineswegs als gesichert angenommen werden.

Somit bleiben zwei Komplexe zu diskutieren:

1. Die Handhabung der Diffusions-Parameter bei Diffusions-Prozessen und
2. die Rolle des bulk flow als ursächlichem Mechanismus bei Flüssigkeits-Bewegungen durch den ECR.

5.1. Diffusions-Parameter

Diffusion beruht auf der Brown'schen Molekularbewegung. Gemäß dem 2. Hauptsatz der Thermodynamik (Entropie-Satz) muß sich in einem abgeschlossenen System, in dem unterschiedliche Konzentrations-Verteilungen bestehen, über die Zeit ein Zustand ausgeglichener Konzentration einstellen. Diffusion unterliegt somit den Gesetzen der Wahrscheinlichkeit.

Die Lösungen und die Gleichungen, die Diffusions-Prozesse unter den verschiedensten Randbedingungen beschreiben, sind sich deshalb mathematisch sehr ähnlich. Sie unterscheiden sich häufig nur in ihren Parametern.

Die Parameter, die bei Diffusions-Prozessen von Inulin im ECR eine Rolle spielen, sind:

1. Die Länge der Diffusions-Strecke
2. Das Modell, das die Hirnstruktur repräsentiert
3. Die Gewundenheit der ECR-Spalten
4. Die Diffusions-Konstante der jeweils diffundierenden Substanz
5. Der Einstein-Stokes'sche Molekül-Radius der diffundierenden Substanz
6. Die Spaltbreite des ECR
7. Die Dauer des Diffusions-Vorgangs

Diese Auflistung stellt zugleich den Versuch der Gewichtung dar. Die Länge der Diffusions-Strecke vor allem scheint die entscheidende Rolle zu spielen bei der Berechnung von Diffusion im ECR.

Wird die Länge der Diffusions-Strecke im Hohl-Kugel-Modell von 1 cm auf 0,5 cm verkürzt, dann liegt die Inulin-Konzentration in Gewebemitte um ungefähr 5 Zehnerpotenzen höher (s. Punkt 4.3. (Alternative Modelle)).

Die Länge der Diffusions-Strecke ist jedoch nicht nur der wichtigste, sondern auch zugleich der problematischste Parameter. Von der Lage der Diffusions-Strecke hängt es ab, welches Modell der Berechnung zugrunde zu legen ist (Hohl-Kugel, Scheibe oder Kugel). Die Bestimmung der Diffusions-Strecke macht außerdem die größten praktischen Schwierigkeiten.

Wie aus Punkt 4.3. (Alternative Modelle) hervorgeht, ist es in jedem Fall indiziert, die Diffusions-Strecke am Objekt selbst ad hoc empirisch auszumessen. Nur so kann den jeweiligen Versuchs-Bedingungen optimal Rechnung getragen werden.

Die Frage, welches Modell den Diffusions-Berechnungen zugrunde gelegt werden soll, läßt sich folglich ebenfalls nicht prinzipiell beantworten. Bei Berücksichtigung der Ergebnisse unter Punkt 4.3. (Alternative Modelle) läßt sich jedoch soviel sagen: Kommt es vor allem darauf an, Diffusion in das Hirn-Gewebe in toto zu erfassen, dann bietet das Modell der Hohl-Kugel die beste Grundlage. Im Modell der Hohl-Kugel kann am ehesten berücksichtigt werden, daß die Diffusions-Fläche cortical größer ist als ependymal. Dieses Modell ist jedoch insofern problematisch, als die Diffusions-Strecken bei einzelnen Hirnstrukturen sich erheblich unterscheiden. Wegen der mathematisch zentralen Bedeutung der Diffusions-Strecke können daraus beträchtliche Ungenauigkeiten resultieren.

Liegt der Schwerpunkt der Fragestellung jedoch mehr auf einer einzelnen Struktur des Gehirns, dann dürften entweder das Modell einer Scheibe oder das Modell einer Kugel besseres leisten (s. Punkt 4.3. (Alternative Modelle)).

Doch auch mit diesen Methoden kann den realen Verhältnissen nicht ideal entsprochen werden. Bei dem Scheiben-Modell findet die Krümmung der Hirn-Oberfläche nicht genügend Berücksichtigung, die Konzentrationen werden zu niedrig berechnet. Bei dem Kugel-Modell andererseits dürften zu hohe Werte berechnet werden. Einzelne Abschnitte der Hirn-Struktur kommen höchstens einer Halbkugel nahe.

Die Entscheidung für das Modell der Hohl-Kugel, der Scheibe oder der Kugel sollte also ebenfalls von der spezifischen Fragestellung und den Versuchsbedingungen abhängig gemacht werden. Die komplizierte Anatomie des Gehirns erfordert eine differenzierte Handhabung der verschiedenen mathematischen Modelle, mit denen diese Strukturen repräsentiert werden können.

Anders verhält es sich mit der Gewundenheit der ECR-Spalten. Auch wenn der ECR keine homogene Struktur darstellen sollte (graue Substanz - weiße Substanz), so ist doch auf allen elektronenmikroskopischen Aufnahmen zu erkennen, daß die ECR-Spalten niemals gerade sind, sondern jeweils den Verflechtungen der Zellfortsätze folgen.

Durch die Gewundenheit des ECR wird aber faktisch die Diffusions-Strecke verlängert. Berücksichtigt man die eminente Rolle der Diffusions-Strecke, so ergibt sich konsequenterweise, daß auch der Gewundenheits-Faktor ($k = 1,4$) eine nicht zu vernachlässigende Größe sein muß. Die Bestimmung des Gewundenheits-Faktors und seine mathematische Repräsentation stellen jedoch keine unlösbaren Probleme dar, wie Punkt 3.3.5. (Gewundenheit der ECR-Spalten) zeigt.

Ein ebenfalls sehr wichtiger Parameter ist die Diffusions-Konstante der jeweils diffundierenden Substanz. Wie aus Punkt 4.2. (Validität der Diffusionsberechnungen) jedoch hervorgeht, spielt es keine so entscheidende Rolle, ob die Diffusions-Konstante $2,98 \cdot 10^{-6} (\text{cm}^2/\text{sec})$ oder $2,17 \cdot 10^{-6} (\text{cm}^2/\text{sec})$ beträgt.

Für Moleküle jedoch, deren Diffusions-Konstante um den Faktor 10 höher liegt (etwa Wasserstoff, CO_2 oder Aminosäuren), bekommt man schon wesentlich höhere Konzentrationen. Berechnet man die Inulin-Konzentration an einem Punkt, der im Hohl-Kugel-Modell etwa in Gewebemitte liegt, mit den unter Punkt 3. (Theoretische Überlegungen) entwickelten Parametern, so erhält man:

$$C = 0,0008 \text{ (mg/100 ml)}$$

Mit einer Diffusions-Konstanten, die jedoch um den Faktor 10 höher liegt, erhält man (alle übrigen Parameter bleiben gleich) für denselben Punkt die Konzentration:

$$C = 8,81 \text{ (mg/100 ml)}$$

Hieraus ist zu ersehen, wie sehr Diffusions-Vorgänge von den Molekül-Radien der Substanzen abhängen. Zwischen dem Molekül-Radius und der Diffusions-Konstanten besteht ja eine linear-reziproke Proportionalität (LANMAN et al. (1971)).

Der Molekül-Radius der diffundierenden Substanz ist noch unter einem anderen Aspekt von Bedeutung. Wie NICHOLLS et al. (1964) zeigen, hängt die Behinderung der Diffusion durch die Enge der ECR-Spalten ab von der Größe der Molekül-Radien. Für Moleküle, die größer sind als Inulin (etwa Eiweiße), wird die Behinderung der Diffusion auch dann schon wirksam werden, wenn die Spaltbreite des ECR mit $600 \text{ \AA}$ angenommen wird (Beta-Lipoproteine haben einen Molekül-Radius von $400 \text{ \AA}$).

Die Spaltbreite des ECR im Gehirn dürfte jedoch bei Diffusion von Inulin und ähnlich großen Molekülen (Radius $15 \text{ \AA}$) keinen restriktiven Effekt haben. Unter Punkt 3.3.4. (Wahrscheinliche Spaltbreite des ECR) wurde versucht aufzuzeigen, daß die reale Spaltbreite im ECR nicht $200 \text{ \AA}$ beträgt (wie häufig in der Literatur zu finden). Vielmehr dürfte ein Wert von $600 \text{ \AA}$ als durchaus realistisch gelten.

Unter Punkt 4.2. (Validität der Berechnungen) wurde untersucht, ob bei einer Spaltbreite von $600 \text{ \AA}$ noch von einer Behinderung der Diffusion gesprochen werden sollte. Dabei ergab sich, daß für Moleküle mit Radien bis zu einer Größe von Inulin ($15 \text{ \AA}$) keine Behinderung der Diffusion im ECR unterstellt zu werden braucht.

Nicht zuletzt muß auch noch an die Rolle des Zeit-Faktors gedacht werden. Aber die Bestimmung der Zeit bereitet eigentlich keine größeren praktischen Schwierigkeiten. Und wie auch Versuche unterschiedlicher Dauer miteinander vergleichbar gemacht werden können, sollte unter Punkt 3.5. (Standardisierung) demonstriert werden.

Natürlich haben eine Vielzahl von Fragestellungen ganz andere Randbedingungen als in den demonstrierten Fällen. Bei vielen Diffusions-Vorgängen kann nicht von einem konstanten Nachschub der diffundierenden Substanz ausgegangen werden. Die Konzentration am Beginn der Diffusions-Strecke ist nicht konstant.

Doch bei CRANK (1967) finden sich selbst für sehr komplizierte Randbedingungen und auch für inhomogene Medien noch Lösungen der Diffusions-Gleichung. Bei diesen Lösungen unterscheidet sich die Handhabung der Diffusions-Parameter jedoch nicht prinzipiell von den unter Punkt 3. (Theoretische Überlegungen) behandelten Problemen.

Eine weitere Frage ist, ob die Unterschiede zwischen grauer und weißer Substanz nicht Eingang finden müßten bei Diffusions-Berechnungen. Unter anderen haben KLATZO et al. (1967) auf das unterschiedliche Verhalten von grauer und weißer Substanz beim Hirnödem hingewiesen. Doch da der ECR in grauer und weißer Substanz in Bezug auf die Spaltbreite und die Gewundenheit des ECR keine prinzipiellen Struktur-Unterschiede zeigt (LEVIN et al. (1970)), darf dieses Moment bei Diffusions-Berechnungen vernachlässigt werden.

Bei Berechnung von Flüssigkeits-Strömen kommt solchen Unterschieden hingegen wahrscheinlich entscheidende Bedeutung zu. Flüssigkeits-Ströme hängen wesentlich ab von der Gewebepерmeabilität. Die Gewebepерmeabilität dürfte aber bei extrazellulärem Ödem gewaltig zunehmen.

Diffusion ist aber unabhängig vom Zustand des ECR, solange die Spaltbreite um etwa den Faktor 10 größer ist als die Molekül-Radien der diffundierenden Substanz. Aus Gleichung 4 geht nämlich hervor, daß eine Behinderung der Diffusion real erst dann vorliegen dürfte, wenn die Spaltbreite weniger als das 10-fache der Molekül-Radien beträgt. Für Moleküle bis hin zur Größe des Inulins ist diese Voraussetzung jedoch selbst im Zustand der massiven Astrozyten-Schwellung immer noch gegeben. Unter 200 Å wurde die Spaltbreite des ECR auch dann nicht gefunden.

Nachdem hier die Probleme des Diffusions-Prozesses beleuchtet wurden, sollen nun die Spezifika des Flüssigkeits-Stroms im ECR untersucht werden.

5.2. Flüssigkeits-Strom durch den ECR

Die einzelne Zelle im Hirngewebe steht nicht in direktem Kontakt mit den Kapillaren. Zwischen der kapillären Basal-

membran bzw. den kapillären Perizyten und den Zellen des ZNS liegen vielmehr die Spalten des ECR. Die Astrozyten um die Kapillaren können ihre nutritive Funktion (WOLF (1970)) für die Nervenzellen ebenfalls nur über den ECR ausüben. Für den Metabolismus jeder einzelnen Zelle spielt somit der ECR eine fundamentale Rolle. Der ECR stellt das vermittelnde Milieu dar zwischen Zelle und Kapillare einerseits und den Zellen untereinander andererseits.

Wie aus Gleichung 3 (Diffusions-Gleichung) hervorgeht, zeigt Diffusion eine Abhängigkeit vom Quadrat des Diffusions-Wegs. Beispielsweise errechnet sich die Inulin-Konzentration C für den Diffusions-Weg w nach Gleichung 3 zu:

$$C = 3,85 \text{ (mg/100 ml)} \quad \text{wenn } w = 0,25 \text{ cm}$$

Für den doppelt so großen Diffusions-Weg erhält man jedoch eine wesentlich geringere Konzentration C :

$$C = 0,046 \text{ (mg/100 ml)} \quad \text{wenn } w = 0,50 \text{ cm}$$

Somit dürfte die Kapazität von Diffusions-Prozessen über gewisse Distanzen hinaus bald erschöpft sein.

Unter pathologischen Verhältnissen kann es aber dazu kommen, daß sich die Diffusions-Strecke vergrößert, sei es:

1. durch den Ausfall einer Kapillare, sei es
2. durch Zunahme des ECR-Volumens (extrazelluläres Ödem).

Unter solchen Umständen müssen andere Mechanismen in Gang gesetzt werden, damit die Zellen noch hinreichend versorgt werden können. Ein solcher Mechanismus könnte hypothetisch der Flüssigkeits-Strom (bulk flow) sein. Ein Flüssigkeits-Strom müßte auch am ehesten in der Lage sein - so wäre zu erwarten -, ein eiweißreiches Ödem durch den ECR wieder abzutransportieren.

Bei Mollusken und Arthropoden scheint es ja tatsächlich einen solchen interstitiellen Flüssigkeits-Strom in Form des 'offenen Kreislaufs' zu geben.

Es stellt sich somit die doppelte Frage:

1. Ist ein Flüssigkeits-Strom durch den ECR überhaupt möglich, und, wenn ja, unter welchen Bedingungen, und
2. wenn es einen Flüssigkeits-Strom durch den ECR gibt, welche Dimensionen hat er dann im Vergleich zu Diffusions-Prozessen, wie groß wäre seine Transport-Kapazität ?

Die Frage, ob und unter welchen Bedingungen ein Flüssigkeits-Strom durch den ECR möglich ist, wurde in der Literatur schon mehrfach untersucht. Dabei zeigte sich, daß ein bulk flow möglich ist unter unphysiologischen Verhältnissen:

1. beim Ödem und
2. beim Hydrocephalus.

Ob jedoch auch schon unter physiologischen Verhältnissen ein bulk flow vorliegt, kann bisher noch nicht entschieden werden.

5.2.1. Literatur zum bulk flow

Die Diskussion zum bulk flow im ECR des Gehirns gliedert sich grob in zwei Etappen:

1. die Diskussion vor 1930 und
2. die Diskussion nach 1970.

Dazwischen lag eine Periode, in der vor allem die Elektronenmikroskopie Einwände gegen einen Flüssigkeits-Strom durch den ECR erhob.

In der Diskussion vor 1930 sah man im Virchow-Robin'schen Raum das anatomische Substrat für Flüssigkeits-Ströme durch das Hirngewebe.

Schon vor 1900 hatten Virchow und andere im Lichtmikroskop um die Gefäße im Gehirn perivasale Räume entdeckt. Es handelt sich dabei gleichsam um Einstülpungen des Subarachnoidal-Raums in das Hirngewebe entlang der Gefäße (siehe auch Abb. 21). Diese perivasalen Räume wurden später als Quelle der Liquor-Produktion bezeichnet. Sie sollten in direkter Kommunikation mit den Perineuronal-Räumen (= ECR) einerseits und dem CSF andererseits stehen.

Die Protagonisten dieser Theorie damals waren WEED (1914) und CUSHING (1914) (cit. bei CSERR et al. (1974)). FLEXNER (1933) sah in den perivasalen Räumen des Gehirns das Analogon zu den Lymphgefäßen in anderen Geweben.

Diese Theorien stützten sich unter anderem auf Untersuchungen, bei denen eine Farbstoff-Verdünnung im Liquor auf dem Weg von einem der Seiten-Ventrikel in die Cisterna magna nachgewiesen

wurde. Doch diese Befunde waren nie eindeutig und wurden schon damals von SCHALTENBRAND et al. (1928) auch bestritten. SCHALTENBRAND postulierte eine 'Piagialmembran', die den Virchow-Robin'schen Raum vom Zufluß aus dem Gewebe separiere.

WOOLLAM et al. (1954) hatten im Elektronenmikroskop den Perivascular-Raum des Gehirns untersucht. Dabei fanden sie Strukturen, die einen bulk flow in diesen Räumen unwahrscheinlich machten (Abb. 21).

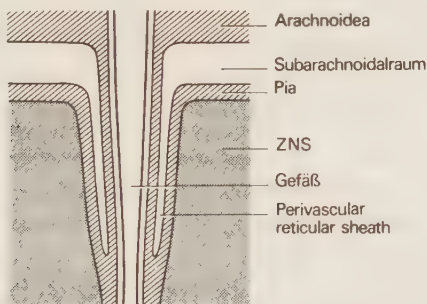


Abb. 21: Schema der elektronenmikroskopischen Perivascular-Räume nach WOOLLAM et al. (1954), FREDRICKSON et al. (1969) und DAHL (1973)

WOOLLAM et al. (1954) sprachen sich explizit gegen einen bulk flow aus. Der Perivascular-Raum wurde

1. nur entlang der arteriellen und großen venösen Gefäße gefunden, nicht entlang der Kapillaren;
2. er steht zwar in Kommunikation mit dem Subarachnoidal-Raum, nicht aber mit den Ventrikel-Räumen;
3. der Perivascular-Raum wird von zwei Membranen begrenzt, von denen die innere direkt der Gefäßwand aufliegt, die äußere aber den Perivascular-Raum gegen das Hirngewebe angrenzt.
4. Diese Membranen waren gegen Ende der arteriellen Strecke miteinander verlötet.

Diese Konzeption der Perivasal-Räume wurde auch von FREDERICKSON et al. (1969) bestätigt. WOOLLAM et al. (1954) nannten diese Perivasal-Räume 'reticular perivascular sheath'. DAHL (1973) sah in dieser Perivasal-Scheide eine Einstülpung der Pia und der Arachnoidea, die hier innerhalb des Hirngewebes ineinander übergehen.

WEST et al. (1972) und MATSEN et al. (1972) haben jedoch gezeigt, daß die Pia keine Barriere im Sinne der Blut-Hirn-Schranke darstellt. Sie haben nachgewiesen, daß Eiweiße die Pia sowohl vom ECR in den CSF als auch vom CSF in den ECR zu passieren vermögen. Somit kann auch nicht mehr ausgeschlossen werden, daß selbst Eiweiße durch die Perivasal-Scheide in den Perivasal-Raum übertreten und von dort in den Subarachnoidal-Raum im bulk flow transportiert werden könnten.

Ein solcher bulk flow durch den Perivasal-Raum wurde in jüngster Zeit erneut von CSERR et al. (1974) postuliert. Sie implantierten eine Mikrosonde in das Hirngewebe. Durch die Sonde wurde einen Tag später blaues Dextran 2000 appliziert. Dieser Farbstoff verteilte sich nun nicht den Gesetzen der Diffusion entsprechend sphärisch um die Injektionsstelle. Vielmehr bildeten sich entlang der Gefäße Farbstraßen, die den Abtransport des Dextrans 2000 von der Läsion weg markierten. Dieser Befund wurde als Beweis für einen bulk flow entlang der Gefäße im Perivasal-Raum interpretiert.

Die Läsion mit der Sonde hatte ein lokalisiertes Ödem im ECR gesetzt. Dadurch bildete sich ein Druckgradient zwischen dem Herd und dem umliegenden Gewebe. Aus diesem Druckgradienten resultierte ein Flüssigkeits-Strom. Die Ödem-Flüssigkeit strömte im Perivasal-Raum weg von dem Läsions-Herd. Dieser bulk flow transportierte den Farbstoff durch den Perivasal-Raum.

Der Farbstoff wurde erst einen Tag später durch die Sonde gegeben, damit die zellulären Verhältnisse am Ort der Läsion Zeit hatten, sich zu restituieren. Wurde der Farbstoff jedoch erst 7 Tage später zugesetzt, dann zeigten sich keine Farbstraßen entlang der Gefäße mehr. Das lokalisierte Ödem war abgeräumt; kein Druckgradient bestand mehr; es ließ sich kein bulk flow mehr provozieren.

Daß beim Hirnödem Flüssigkeits-Ströme durch das Hirngewebe entstehen können, wurde nicht nur von CSERR et al. (1974) gefunden. Schon in den Untersuchungen zur Kälte-Läsion von KLATZO et al. (1967) zeigte es sich, daß in den ödematösen Bezirken die Kriterien für einen Flüssigkeits-Strom erfüllt waren: Die Ausbreitung des tracers im ECR war unabhängig von der Molekülgröße, und es bestand eine Korrelation mit dem systolischen Blutdruck.

STRECKER et al. (1974) untersuchten den transependymalen Übertritt von RISA bei Hunden mit experimentell erzeugtem Hydrocephalus. Diese Werte wurden verglichen mit dem transependymalen Übertritt von RISA bei normalen Hunden. Dabei fand STRECKER:

1. einen bulk flow transependymal beim kommunizierenden Hydrocephalus, dagegen
2. keinen bulk flow, sondern nur Diffusion transependymal unter physiologischen Verhältnissen.

STRECKER et al. (1974) bestimmten autoradiographisch die Konzentration des transependymal in das Gewebe übergetretenen RISA. Diese Werte, auf Wahrscheinlichkeitspapier eingetragen, mußten als Beweis dafür gewertet werden, daß beim Hydrocephalus ein Flüssigkeits-Strom vom Ventrikel in das Gewebe stattgefunden hatte. Diffusion hätte einen linearen Kurvenverlauf ergeben müssen. Beim Hydrocephalus lagen jedoch die Werte bei einer Distanz vom Ependym über 0,25 cm nicht nur wesentlich höher als unter physiologischen Verhältnissen (Diffusion); die Konzentrations-Kurve zeigte vielmehr einen nicht-linearen, zur Abszisse hin konvexen Kurvenverlauf.

STRECKER et al. (1975) erklärten die Entstehung eines transependymalen bulk flows mit einer 'Berstung des Ependyms' beim kommunizierenden Hydrocephalus.

SAHAR et al. (1969) hatten ebenfalls den transependymalen Übertritt von Albumin (cat serum albumin) allerdings beim obstruktiven Hydrocephalus untersucht. Hier konnte gezeigt werden, daß die Tracer-Aufnahme im Gewebe mit dem Druck in den Ventrikeln korrelierte. Es trat mehr Albumin in das Hirngewebe über, wenn der Druck auf über 13 cm H₂O erhöht wurde. Durch den erhöhten Druck konnte schon nach 1 Stunde etwa dieselbe Menge in

das Hirngewebe transportiert werden wie ohne erhöhten Druck erst nach 4 Stunden.

Die Korrelation mit dem Druck und die relativ erhöhte Transport-Kapazität sprechen auch hier dafür, daß ein bulk flow vorgelegen haben muß.

Somit darf ein transependymaler bulk flow beim Hydrocephalus ganz allgemein als wahrscheinlich gelten. Auch die Untersuchungen von BERING et al. (1963) weisen in diese Richtung.

Weitere Literatur-Stellen behandeln den bulk flow, jedoch nur sehr unsystematisch.

RALL (1968) beschäftigte sich ebenfalls mit der Frage eines transependymalen bulk flows. Ihn interessierte jedoch, ob hier schon unter physiologischen Verhältnissen ein bulk flow vorliegt. Dabei müßte ein bulk flow aus der Charakteristik von Diffusions-Kurven abzulesen sein.

Ein bulk flow vom Ventrikel in das Hirngewebe müßte die transependymale Diffusion von Inulin in das Gewebe beschleunigen. Die Kurve der Inulin-Konzentrationen auf Wahrscheinlichkeitspapier hätte dann keinen linearen Verlauf mehr, sondern einen konvexen. Umgekehrt ein bulk flow aus dem Hirngewebe in den CSF müßte einen konkaven Kurven-Verlauf ergeben (Abb. 22).

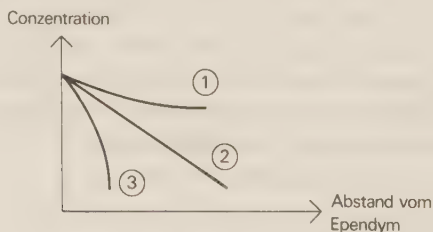


Abb. 22: Auswirkungen eines Flüssigkeits-Stroms im ECR auf die transependymale Diffusion in das Gewebe (nach RALL (1968))

- 1) Flüssigkeits-Strom vom CSF in das Gewebe
- 2) reine Diffusion
- 3) Flüssigkeits-Strom aus dem Gewebe in den CSF

Die Versuche von RALL (1968) ließen jedoch keine Aussage zu, ob ein Flüssigkeits-Strom vorgelegen hatte. RALL (1968) bezeichnete jedoch einen transependymalen bulk flow unter physiologischen Verhältnissen als unwahrscheinlich.

FENSTERMACHER et al. (1970) wollen die Existenz eines bulk flow durch den ECR nicht ausschließen. Sie halten aber weitere gezielte Versuche in dieser Richtung für erforderlich.

MATSEN et al. (1972) beschäftigten sich ebenfalls mit der Frage eines bulk flows durch den ECR. Sie setzten eine Kälte-Läsion in den Cortex. Intravenös appliziertes RISA trat dabei aus den Gefäßen durch den ECR in den CSF über. Dieser Übertritt in den Subarachnoidal-Raum hätte von einem langsamen, aber kontinuierlichen Flux bewerkstelligt sein können. MATSEN äußert dies aber im Konditionalis. Ein Beweis liegt nicht vor.

Ganz passager ventilieren REED et al. (1963) die Hypothese, ein bulk flow vom CSF in das Hirngewebe sei die Ursache dafür gewesen, daß sie bei intravenöser Applikation nur einen Inulin-ECR von 1 - 2 % gefunden hatten. Doch kann auch hierin keine substantielle Aussage gefunden werden.

STRECKER et al. (1974, 1975) und SAHAR et al. (1969) konnten einen bulk flow nur unter pathologischen Verhältnissen nachweisen. Auch CSERR et al. (1974) und MATSEN et al. (1972) führten ihre Versuche unter unphysiologischen Verhältnissen durch, indem sie ein lokalisiertes Ödem setzten (Sonde, Kälte-Läsion).

Somit bleibt zu konstatieren: Ein bulk flow scheint auf jeden Fall unter Extrembedingungen möglich zu sein.

Der ECR wäre somit in der Lage, sich flexibel den Verhältnissen anzupassen und nötigenfalls einen bulk flow gewährleisten zu können. Es wäre jedoch von Interesse zu wissen, ob die Struktur des ECR auch unter physiologischen Verhältnissen einen bulk flow erlaubt, ob ein bulk flow womöglich sogar permanent vorliegt. In der Literatur finden sich dafür jedoch keine Anhaltspunkte.

Die Literatur zum bulk flow durch den ECR läßt sich thesenartig etwa so zusammenfassen:

1. Ein bulk flow unter physiologischen Verhältnissen ist nicht nachgewiesen.
2. Ein bulk flow unter Extrembedingungen (Hydrocephalus, Ödem) ist jedoch sehr wahrscheinlich.
3. Die Elektronenmikroskopie der Perivasal-Räume relativiert zwar die veralteten Prämissen, nicht jedoch die Möglichkeit selbst, daß die Perivasal-Räume als Kanalisations-System für einen bulk flow fungieren können. Somit muß gesagt werden:
4. Die Möglichkeit eines bulk flows durch den ECR konnte auch in keiner der zitierten Arbeiten widerlegt werden.

5.2.2. Grundsätzliches zum Flüssigkeits-Strom

Die Frage, ob ein Flüssigkeits-Strom durch den ECR auch unter physiologischen Bedingungen existiert, kann aus der Literatur nicht definitiv beantwortet werden. Der Grund liegt wohl darin, daß ein Flüssigkeits-Strom experimentell nur sehr schwer zu verifizieren ist.

In dieser Situation erscheint es sinnvoll, sich theoretisch darüber Gedanken zu machen, welche Größenordnung ein eventueller bulk flow unter physiologischen Verhältnissen hätte. Es interessiert dabei vor allem, ob ein bulk flow eine größere Transport-Kapazität hätte als Diffusions-Prozesse.

Ein Flüssigkeits-Strom durch den physiologischen ECR wäre nämlich nur dann von praktischer Relevanz, wenn seine Transport-Kapazität über der von Diffusion läge.

Diffusion durch den ECR kann als gesichert gelten (RALL et al. (1962) und POLLAY et al. (1971)). Vermag aber ein bulk flow nicht mehr zu leisten als Diffusion, dann wären die extrazellulären Transport-Vorgänge mit Diffusion allein schon hinreichend erfaßt. Die mathematische Beschreibung der physiologischen Transport-Vorgänge im ECR ließe sich somit auf Diffusions-Berechnungen reduzieren.

Die mathematische Beschreibung eines Flüssigkeits-Stroms durch den ECR wurde bisher noch an keiner Stelle in der Literatur prinzipiell abgeleitet.

Um einen Flüssigkeits-Strom durch den ECR des Gewebes berechnen zu können, braucht man ein physikalisches Modell, das sich auf die spezifischen Verhältnisse im ECR anwenden läßt. Ist man an der Berechnung eines Flüssigkeits-Stroms über makroskopische Distanzen interessiert, dann kann von den strukturellen Eigenschaften des ECR im Gewebe ausgegangen werden. Strukturell ist der ECR dadurch gekennzeichnet, daß die Interzellular-Spalten untereinander netzartig verflochten sind. Man darf deshalb nicht eine einzelne ECR-Spalte isoliert untersuchen. Der spezifischen Struktur des ECR wird man vielmehr am ehesten dadurch gerecht, daß man das Hirngewebe in toto als poröses Medium betrachtet.

Die mathematische Beschreibung von Flüssigkeits-Strömen durch poröse Medien leitet sich ab vom DARCY'schen Gesetz (BUSCH et al. (1972), S. 174):

$$Q = - K \cdot F \frac{dP}{dL} \quad (6)$$

wenn gilt:

$$K = \frac{k}{ro \cdot g}$$

dabei bedeutet:

Q = Flüssigkeits-Strom (Volumen pro Zeit)

K = Permeabilitätskonstante des porösen Mediums

F = Durchtrittsfläche des porösen Mediums

P = Druckgradient im porösen Medium

L = Länge der Strecke, über der sich ein Druckgradient ausgebildet hat

k = Konstante

ro = Dichte der strömenden Flüssigkeit

g = Erdbeschleunigung

Auch INTAGLIETTA (1972) geht davon aus, daß ein Flüssigkeits-Strom durch den ECR am ehesten durch das DARCY'sche Gesetz zu beschreiben, das heißt, das Gewebe einem porösen Medium vergleichbar sei.

Das DARCY'sche Gesetz gilt streng jedoch nur für Spaltbreiten, die nicht weniger als $3 \cdot 10^{-6}$ m (BUSCH et al. (1971), S. 142) betragen. Die Spaltbreite im ECR liegt aber noch unter 10^{-7} m. Allein aus diesem Grund muß die Möglichkeit eines bulk flow durch den ECR relativiert werden.

Dennoch soll hier die Hypothese geprüft werden, ein bulk flow sei auch unter physiologischen Verhältnissen im ECR möglich.

Ein solcher hypothetischer Flüssigkeits-Strom durch den ECR wäre ein instationärer Vorgang. Um diesen Prozeß theoretisch zu verstehen, muß man ihn in mehrere Intervalle zergliedern.

Ausgangspunkt sei ein hydrostatischer Druckgradient im ECR zwischen Ort A und Ort B. Aufgrund dieses Druckgradienten fließt ein Flüssigkeits-Strom von A nach B. Am Ort B wird nun ein Teil der Flüssigkeit - abhängig von den osmotischen Verhältnissen - vom Gefäßsystem resorbiert. Doch wenn ein Flüssigkeits-Strom existiert, heißt das, daß die Resorptions-Kapazität der Gefäße geringer ist als die Transport-Kapazität des Flüssigkeits-Stroms. Flüssigkeit sammelt sich am Ort B an. Es kommt somit zu einer Volumen-Zunahme im ECR am Ort B.

Eine Zunahme des ECR-Volumens führt aber über die Compliance des Gewebes zu einer Zunahme des hydrostatischen Drucks. Eine Zunahme des hydrostatischen Drucks im ECR am Ort B hätte aber 3 Folgen:

1. Flüssigkeit wird verstärkt von den Kapillaren und kleinen Venen resorbiert werden (Starling-Mechanismus), die Filtration würde verringert.
2. Es bildet sich progressiv ein neuer Druckgradient zwischen dem Ort B und einem weiteren Ort C heraus.
3. Retrograd vermindert sich der Druckgradient zwischen Ort A und Ort B.

Zwischen diesen drei gegenläufigen Mechanismen entsteht ein dynamisches Gleichgewicht. Der Druckgradient zwischen Ort B und dem neuen Ort C stabilisiert sich. Daraus resultiert aber ein Flüssigkeits-Strom von Ort B nach Ort C.

Am Ort C spielen sich nun dieselben Mechanismen ab wie zuvor am Ort B. Die Druckgradienten kommen wieder in Bewegung, ein Teil der Flüssigkeit wird resorbiert. Es entsteht nun ein

neues dynamisches Gleichgewicht, nun aber zwischen den Orten A, B, C und einem weiteren Ort D. Dieser Prozeß schreitet fort bis zum Ort X. Dort wird entweder die Flüssigkeit vollständig resorbiert, oder der Flüssigkeits-Strom hat den CSF erreicht.

Die theoretische Beschreibung eines solchen instationären Vorgangs dürfte nur mit größtem mathematischen Aufwand zu leisten sein. Außerdem bereitet die mathematische Erfassung der Gewebe-Compliance und der kapillären Resorption erhebliche Schwierigkeiten.

Aber hier soll ja nur die Frage untersucht werden, ob ein bulk flow unter physiologischen Verhältnissen eine größere Transport-Kapazität erwarten ließe als Diffusion.

Es interessiert also nur der maximale Flüssigkeits-Strom, der unter optimalen Bedingungen zustande käme.

Somit darf von Resorptions-Vorgängen abgesehen werden. Auch das Problem der Gewebe-Compliance läßt sich lösen, indem man einen stationären Zustand unterstellt. Damit erhält man einen linearen Abfall des Druckgradienten im Gewebe. Bei diesen Vereinfachungen dürfte der Flüssigkeits-Strom auf keinen Fall zu niedrig berechnet werden. Ein stationärer Zustand stellt sich erst dann ein, wenn ein instationärer Prozeß sein Maximum erreicht hat. Die Vernachlässigung von Resorptions-Vorgängen dürfte ebenfalls die Berechnungen eher zu hoch werden lassen.

Dieser Ideal-Fall eines stationären Flüssigkeits-Stroms läßt sich mit Hilfe des DARCY'schen Gesetzes analysieren. Es soll berechnet werden, welches Volumen V durch einen quadratischen Gewebs-Würfel mit der Seitenlänge L nach einer bestimmten Zeit t geflossen ist (Abb. 23).

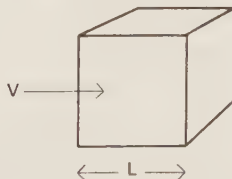


Abb. 23: Gewebewürfel der Seitenlänge L , in den ein Flüssigkeits-Strom V fließt

Da von einem stationären Prozeß ausgegangen werden soll, gilt ein linearer Druck-Abfall (Abb. 24) über der Strecke L.

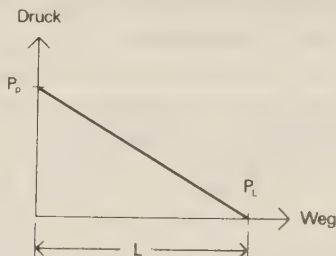


Abb. 24: linearer Druck-Abfall im Gewebewürfel über der Strecke L

Das DARCY'sche Gesetz erhält somit folgende Gestalt:

$$V = K \frac{F}{L} (P_0 - P_L) \cdot t \quad (8)$$

dabei sei:

V = geflossenes Volumen Flüssigkeit (ml)

K = Gewebe-Permeabilitäts-Konstante (ml cm/sec dyn)

F = Durchtrittsfläche (cm²)

L = Seitenlänge des Gewebewürfels (cm)

P_0 = Druck, mit dem die Flüssigkeit in den Gewebewürfel hineinfließt (dyn/cm²)

P_L = Druck, der an der gegenüberliegenden Seite des Gewebewürfels herrscht (dyn/cm²)

t = Zeit (sec)

Die Permeabilitäts-Konstante eines Gewebstücks (Mesenterium) wurde von INTAGLIETTA (1972) experimentell bestimmt ($1,9 \cdot 10^{-10}$ ml cm/sec dyn). Der Druckgradient soll möglichst groß sein, damit tatsächlich der maximale Flüssigkeits-Strom errechnet wird. Geht man davon aus, daß der Druck im Liquor nicht höher liegen kann als der maximale kapilläre Druck, so darf für den Druck P_0 auf der einen Seite des Gewebewürfels ein Wert von 60 mmHg angenommen werden. Der Druck P_L auf der gegenüberliegenden Seite des Geweb-Würfels sei gleich dem normalen Druck

im Liquor von 10 mmHg. (SPINA-FRANCA (1963) gibt den durchschnittlichen Druck im Liquor mit 119 mmH₂O an). Der maximale Druck-Gradient beträgt somit 50 mmHg. Die Länge L (und damit auch Höhe und Breite des Gewebewürfels) sei gleich dem durchschnittlichen Abstand des Ependyms vom Cortex im Katzenhirn (1 cm). Die Zeitdauer sei dieselbe wie in den Versuchen von STECHELE (1 Stunde).

Diese Werte sind so gewählt, daß ein maximaler Flüssigkeits-Strom errechnet wird, der zugleich noch realistische Voraussetzungen hat. Somit ergeben sich für die Parameter in Gleichung 8 folgende Werte:

$$\begin{aligned} K &= 1,9 \cdot 10^{-10} \text{ (ml cm/sec dyn)} \\ F &= 1 \text{ (cm}^2\text{)} \\ L &= 1 \text{ (cm)} \\ P_O &= 50 \text{ mmHg} = 6,7 \cdot 10^4 \text{ (dyn/cm}^2\text{)} \\ P_L &= 0 \text{ mmHg} \\ t &= 3,6 \cdot 10^3 \text{ (sec)} \end{aligned}$$

Das Volumen, das durch diesen Gewebewürfel nach einer Stunde geflossen wäre, beträgt somit nach Gleichung 8:

$$V = 1,9 \cdot 10^{-10} \cdot 1 \cdot \frac{6,7 \cdot 10^4}{1} \cdot 3,6 \cdot 10^3 \text{ (ml)}$$

$$V = 4,6 \cdot 10^{-2} \text{ (ml)}$$

Dieses Volumen ist durch den ECR des Gewebes geflossen. Der ECR beträgt aber etwa 12 % des Gewebes. Für

V_G = Volumen des Gewebewürfels

V_E = Volumen des ECR

gilt somit:

$$V_G = 1 \text{ cm}^3$$

$$V_E = 0,12 \text{ cm}^3$$

da 1 cm^3 ungefähr gleich 1 ml

$$V_E = 12 \cdot 10^{-2} \text{ (ml)}$$

Somit verhält sich das geflossene Volumen V zu dem Volumen des ECR V_E wie

$$\frac{V}{V_E} = \frac{4,6 \cdot 10^{-2}}{12,0 \cdot 10^{-2}} = 0,38$$

Das heißt aber: Nur etwa 38 % des ECR wären von einem tracer in der strömenden Flüssigkeit erreicht worden. Ein Flüssigkeits-Strom hätte zum Beispiel Inulin (36,6 mg/100 ml) nur 0,38 cm weit transportiert.

Das ist weniger, als Diffusion zu leisten in der Lage wäre. Aufgrund von Diffusion wäre in diesem Beispiel bei 0,5 cm immerhin noch eine Konzentration von 0,025 (mg/100 ml) erreicht worden (Diffusionsgleichung bei CRANK (1967), S. 19, (2.45)).

Der springende Punkt hierbei ist jedoch, welche Konzentration im Gewebe am Ort 0,38 cm erreicht worden wäre. Angenommen, die Ausgangs-Konzentration betrage 36,6 (mg/100 ml), dann wäre aufgrund des Flüssigkeits-Stroms die Inulin-Konzentration auch nach 0,38 cm immer noch gleich der Ausgangs-Konzentration, also 36,6 (mg/100 ml). Diffusion hätte am Punkt 0,38 cm jedoch nur eine Konzentration von 0,36 (mg/100 ml) erreicht (Diffusionsgleichung bei CRANK (1967), S. 19, (2.45)).

Ein Flüssigkeits-Strom hätte also auf der Strecke von 0,38 cm eine wesentlich größere Transport-Kapazität als Diffusion.

Dies soll noch näher illustriert werden:

Das von dem Flüssigkeits-Strom in den Gewebewürfel transportierte Volumen betrug:

$$V = 4,6 \cdot 10^{-2} \text{ (ml)}$$

Diesem Flüssigkeits-Strom sei Inulin mit der Konzentration 36,6 (mg/100 ml) zugesetzt. Die gesamte Inulin-Menge IMF, die von dem Flüssigkeits-Strom in den Gewebewürfel transportiert wurde, beträgt dann ($M = V \cdot C$):

$$\text{IMF} = 4,6 \cdot 10^{-2} \cdot 0,366 \text{ (ml mg/ml)}$$

$$\text{IMF} = 1,67 \cdot 10^{-2} \text{ (mg)}$$

Berechnet man hingegen die gesamte Inulin-Menge IMD, die aufgrund von Diffusion in diesen Gewebewürfel gelangt wäre, so erhält man nach CRANK (1967) (S. 31, (3.15)):

$$IMD = 2 \cdot C_1 (D \cdot t / \pi)^{1/2}$$

wobei:

IMD = diffundierte Gesamt-Menge

C_1 = konstante Inulin-Konzentration auf der einen Seite des Würfels (0,366 mg/ml)

D = Diffusions-Konstante von Inulin ($2,98 \cdot 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{sec}$)

t = Zeit (3600 sec)

man erhält:

$$IMD = 2 \cdot 0,366 \cdot (2,98 \cdot 10^{-6} \cdot 3,6 \cdot 10^3 / 3,1416)^{1/2} \\ \text{mg/ml (sec cm}^2/\text{sec)}^{1/2}$$

$$IMD = 4,28 \cdot 10^{-2} \text{ (cm mg/ml)}$$

da 1 ml ungefähr gleich 1 cm^3 :

$$IMD = 4,28 \cdot 10^{-2} \text{ (mg/cm}^2\text{)}$$

Es ist hier nun die Fläche zu berücksichtigen, die der diffundierenden Substanz zur Verfügung steht. Diese Fläche ist gleich dem ECR, wie er sich auf der Oberfläche eines Gewebeschnitts darstellt.

Der Anteil des ECR an der Oberfläche eines Gewebestücks läßt sich theoretisch abschätzen. Das Volumen des ECR beträgt etwa 12 % des Gewebe-Volumens. Dann beträgt der Anteil des ECR an der Oberfläche des Gewebes ebenfalls etwa 12 %. (Es sei hier vernachlässigt, daß der Anteil des ECR an der Gewebe-Oberfläche noch etwas geringer sein muß als 12 %, wie man sich an Abb. 11 klar machen kann. Dieser Unterschied kann aber als unwesentlich gelten.)

Der Anteil des ECR an der Oberfläche des Gewebewürfels mit der Seitenlänge $L = 1 \text{ cm}$ sei 12 %. Die der Diffusion zur Verfügung stehende Fläche F beträgt somit:

$$F = 0,12 \text{ (cm}^2\text{)}$$

Die in den Gewebewürfel diffundierende Gesamt-Menge des Inulins errechnet sich folglich zu:

$$\text{IMD} = 0,12 \cdot 4,28 \cdot 10^{-2} \text{ (cm}^2 \text{ mg/cm}^2\text{)}$$

$$\text{IMD} = 0,515 \cdot 10^{-2} \text{ (mg)}$$

Flüssigkeits-Strom und Diffusion lassen sich somit erst richtig vergleichen, wenn man die Gesamt-Menge des transportierten Inulins in Relation setzt.

Man erhält so für:

$$\text{Flüssigkeits-Strom IMF} = 1,67 \cdot 10^{-2} \text{ (mg)}$$

$$\text{Diffusion IMD} = 0,515 \cdot 10^{-2} \text{ (mg)}$$

Der Flüssigkeits-Strom hat also ca. die 3-fache Menge Inulin in den Gewebewürfel als Ganzes transportiert wie aufgrund von Diffusion in den Gewebewürfel gelangt wäre.

Diese Berechnung eines Flüssigkeits-Stroms unter optimalen Bedingungen läßt also folgende Schlüsse zu:

1. Auch unter physiologischen Verhältnissen scheint ein Flüssigkeits-Strom - jedenfalls theoretisch - möglich zu sein.
2. Die Transport-Kapazität eines Flüssigkeits-Stroms unter physiologischen Verhältnissen läge etwa in der Größenordnung der Diffusions-Prozesse von Molekülen bis zur Größe des Inulins.
3. Innerhalb einer bestimmten Distanz (im Beispiel 0,38 cm) vermag ein Flüssigkeits-Strom sogar wesentlich mehr zu leisten als Diffusion.
4. Bei der Berechnung von physiologischen Transport-Vorgängen im ECR muß man die Überlagerung von Diffusion und einen eventuellen Flüssigkeits-Strom stets berücksichtigen (s. Abb. 22, RALL (1968)).

Somit gestaltet sich die exakte mathematische Beschreibung von Flüssigkeits-Bewegung durch den ECR äußerst diffizil. Dadurch aber, daß die Berechnung der Diffusion noch als relativ einfach gelten kann, hat man einen der beiden Faktoren immer im Griff. Die Effekte des zweiten Faktors - nämlich des Flüssigkeits-Stroms - können damit immerhin theoretisch eingegrenzt werden.

6. Zusammenfassung

Der ECR durchzieht das gesamte Hirngewebe als ein kontinuierliches Netz von Interzellulär-Spalten. Die Blut-Hirn-Schranke stellt eine Barriere zwischen Gefäßsystem und ECR dar. Innerhalb des ECR und zwischen ECR und CSF existieren jedoch keine Barrieren für extrazelluläre Transport-Vorgänge im Sinne der Blut-Hirn-Schranke. Über den ECR können Austausch-Prozesse zwischen den Zellen einerseits und Hirngewebe und CSF andererseits vermittelt werden. Die Mechanismen solcher Transport-Vorgänge sind theoretisch:

1. Diffusion und

2. Flüssigkeits-Strom.

Die Handhabung der Parameter zu Diffusions-Berechnungen sollte an einem exemplarischen Fall praktisch demonstriert werden. An der Berechnung von Diffusions-Vorgängen bei ventriculo-cisternaler Perfusion des Katzenhirns läßt sich zeigen, welche Probleme es generell bei Diffusions-Berechnungen zu lösen gilt.

Zunächst sind dabei die Randbedingungen der Diffusion zu definieren. Hierzu gehört die Frage, ob eine konstante Ausgangskonzentration vorliegt, ob die Diffusion in einem endlichen, begrenzten Raum stattfindet. Im zu untersuchenden Fall der ventriculo-cisternalen Perfusion besteht eine konstante Ausgangskonzentration; die Diffusion erfolgt von zwei gegenüberliegenden Oberflächen aus in das Gewebe, die Diffusion ist lokalisiert in dem endlichen und definierten Raum zwischen Cortex und Ependym.

Es ist zu klären, welches Modell auf die Hirnstruktur jeweils anzuwenden ist: Hohlkugel, Scheibe oder Kugel (eventuell auch Zylinder). Für die Untersuchung von Diffusion in das Hirngewebe als Ganzes bietet sich vor allem das Hohl-Kugel-Modell an. Für Detail-Untersuchungen sind Scheiben-Modell oder Kugel-Modell geeigneter.

Die Diffusions-Konstante der jeweiligen Substanz ist zu bestimmen. Für Inulin ist die Diffusions-Konstante abhängig von der Reinheit der Substanz und ihrer prosthetischen Gruppe. Der Literatur können hierfür Werte entnommen werden.

Vom Einstein-Stokes'schen Molekül-Radius der jeweiligen Substanz hängt es ab, ob von einer Behinderung der Diffusion durch die Enge der Spaltbreite im ECR ausgegangen werden muß. Für Moleküle bis zur Größe des Inulins darf eine unbehinderte Diffusion unterstellt werden. Die Spaltbreite des ECR beträgt wahrscheinlich 600 Å und damit mehr als das 10-fache des Molekül-Radius.

Die Länge der Diffusions-Strecke ist der Parameter, von dem die Validität der Berechnungen am meisten abhängt. Die Bestimmung der Diffusions-Strecke sollte am Objekt selbst empirisch vorgenommen werden.

Die Gewundenheit der ECR-Spalten ist zu berücksichtigen. Der reale Diffusions-Weg durch den ECR beträgt das 1,4-fache der linearen Strecke. Damit vergrößert sich aber die Diffusions-Strecke.

Auch Versuche unterschiedlicher Diffusions-Dauer können dadurch miteinander vergleichbar gemacht werden, daß man die Versuchszeiten durch ein mathematisches Umrechnungs-Verfahren standardisiert.

Der Vergleich von empirischen Werten mit theoretischen Diffusions-Berechnungen läßt sich in Grafiken mit Evidenz illustrieren.

Hat man einmal die Handhabung der entscheidenden Diffusions-Parameter im Griff, dann läßt sich eine Vielzahl von weiteren Fragestellungen relativ einfach lösen. Diffusions-Berechnungen sind relativ leicht zu handhaben. Viele Diffusions-Gleichungen lassen sich bequem in Fortran programmieren.

Wesentlich größere Schwierigkeiten bereitet die theoretische Beschreibung von Flüssigkeits-Strömen durch den ECR. Der Flüssigkeits-Strom durch den ECR hat gegenwärtig noch hypothetischen Charakter. Es finden sich nur vereinzelt Stellen in der Literatur, bei denen die Berechnung von Flüssigkeits-Strömen tangiert wird.

Die Gleichungen für Flüssigkeits-Ströme aus der Hydrodynamik und der theoretischen Physik lassen sich nicht ohne Vorkenntnisse in höherer Mathematik auf Flüssigkeits-Ströme im ECR übertragen.

Der Flüssigkeits-Strom durch den ECR wurde in der Literatur bisher nur beim Ödem und beim Hydrocephalus nachgewiesen. Die Berechnung eines Flüssigkeits-Stroms unter optimalen Voraus-

setzungen ergab jedoch: Auch im physiologischen ECR muß mit der Existenz von Flüssigkeits-Strömen gerechnet werden.

Die Transport-Kapazität von Flüssigkeits-Strömen liegt etwa in der Größenordnung von Diffusions-Prozessen des Inulins. Über bestimmte Distanzen jedoch vermag ein Flüssigkeits-Strom mehr zu leisten als Diffusion.

Bei der mathematischen Beschreibung von Flüssigkeits-Bewegungen durch den ECR muß somit immer ein Überlagerungs-Effekt von Diffusion und Flüssigkeits-Strom in Rechnung gestellt werden.

7. Literaturverzeichnis

- BERING, E.A.: Studies on the Role of the Choroid Plexus in Tracer Exchanges between Blood and Cerebro-Spinal Fluid
J Neurosurg 12, 385 - 392, 1955
- BERING, E.A. and SATO, O.: Hydrocephalus: changes in formation and absorption of cerebrospinal fluid within the cerebral ventricles
J Neurosurg 20, 1050 - 1063, 1963
- BERNARD, S.A. and KRIGMAN, M.R.: Ultrastructural analysis of the deeper layers of freeze-substituted guinea pig cortex
Brain Research 76, 325 - 329, 1974
- BLINKOV, S.M.: Das Zentralnervensystem in Zahlen und Tabellen
VEB Gustav Fischer Verlag, 1968
- BRIGHTMAN, M.W.: The intracerebral movement of Proteins injected into blood and cerebrospinal fluid of mice
Progr Brain Res 29, 19 - 37, 1968
- BRIGHTMAN, M.W. and REESE, T.S.: Junctions between intimately apposed cell membranes in the vertebrate brain
J Cell Biol 40, 648 - 677, 1969
- BONDAREFF, W.; MYERS, R.E. and BRANN, A.W.: Brain extracellular space in monkey fetuses subjected to prolonged partial asphyxia
Exp Neurol 28, 167 - 178, 1970
- BUSCH, K.F. und LUCKNER, E.: Geohydraulik
VEB Deutscher Verlag für Grundstoffindustrie
Leipzig, 1972
- CRANK, J.: The mathematics of diffusion
Oxford at the Clarendon Press, 1967

- CSERR, H.F. and OSTRACH, L.H.: Bulk flow of interstitial fluid after intracranial injection of blue dextran 2000
Exp Neurol 45, 50 - 60, 1974
- CUTLER, R.W.P.; BARLOW, C.F. and LORENZO, A.V.: The effect of brain-cerebrospinal fluid diffusion gradients on the determination of extracellular space in Cat brain
J Neuropathol Exp Neurol 26, 167 - 169, 1967
- DAHL, E.: The fine structure of intracerebral vessels
Z Zellforsch 145, 577 - 586, 1973
- DAVSON, H.: The cerebrospinal fluid
Erg Physiol 52, 21 - 73, 1963
- DAVSON, H.: Physiology of the cerebrospinal fluid
Churchill, London, 1970
- DE FREUDIS, F.V. and BLAKE, W.C.: Entry of water, metabolic substances and extracellular space markers into various structures of mouse brain in vitro
Experientia 29, 414 - 416, 1973
- FENSTERMACHER, J.D. and BARTLETT, M.O.: Sucrose space measurements in the rabbit central nervous system
Am J Physiol 212 (6), 1268 - 1272, 1967
- FENSTERMACHER, J.D.; RALL, D.P.; PATLAK, C.S. and LEVIN, V.A.: Ventriculocisternal perfusion as a technique for analysis of brain capillary permeability and extracellular transport
Capillary Permeability, CRONE, C. and LASSEN, N.E. (Ed.), S. 483 - 490, Munksgaard Copenhagen, 1970
- FLEISCHHAUER, K.: Fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen über den Stoffaustausch zwischen Liquor und Gehirn
Verh Anat Ges 115, 267- 270, 1965
- FLEXNER, L.B.: Some problems of the origin, circulation and absorption of the cerebrospinal fluid
Quart Rev Biol 8, 397 - 422, 1933

- FREDERICKSON, R.G. and LOW, F.N.: Blood vessels and tissue space associated with the brain of rat
Am J Anat 125, 123 - 146, 1969
- FRIEDE, R.L. and HU, K.H.: A new approach for determining the volume of cerebral extracellular fluid and demonstration of its communication with CSF
J Physiol 218, 477 - 493, 1971
- GOODMAN, F.R.; WEISS, G.B. and ALDERDICE, M.T.: On the measurement of extracellular space in slices prepared from different rat brain areas
Neuropharm 12, 867 - 873, 1973
- HEISEY, S.R.; HELD, D. and PAPPENHEIMER, J.R.: Bulk flow and diffusion in the cerebrospinal fluid system of the goat
Am J Physiol 203 (5), 773 - 781, 1962
- HEISEY, S.R.: Cerebrospinal and extracellular fluid spaces in turtle brain
Am J Physiol 219 (6), 1564 - 1567, 1970
- HORSTMANN, E. und MEVES, H.: Die Feinstruktur des molekularen Rindengraues und ihre physiologische Bedeutung
Z Zellforsch 49, 569 - 604, 1959
- HU, K.H. and FRIEDE, R.L.: Effect of osmolarity of CSF and temperature on the extracellular space of fish brain in vitro
J Neuropathol Exper Neurol 32 (4), 485 - 492, 1973
- INTAGLIETTA, M.: Tissue flow in three dimensional vascular networks
Pflügers Arch 336 (Suppl), 21 - 33, 1972

- KATZMAN, R.: The distribution of inulin and sucrose in the brain; evidence against the sink action of the CSF
Trans Am Neurol Ass 93, 128 - 132, 1968
- KLATZO, I.; WISNIEWSKI, H.; STEINWALL, O. and STREICHER, E.:
Dynamics of cold injury edema
In: Brain Edema; KLATZO, I. and SEITELBERGER, F. (Ed.),
S. 554 - 563, Springer, Wien, NY, 1967
- KLATZO, I.: siehe Diskussion in
Progr Brain Research 29, S. 397, 1968
- LANDAU, L.D. und LIFSCHITZ, E.M.: Lehrbuch der theoretischen
Physik VI, Hydrodynamik
Akademie Verlag, Berlin, 1971
- LANMAN, R.C.; BURTON, J.A. and SCHANKER, L.S.: Diffusion-
coefficients of some ^{14}C -labeled saccharides of
biological interest
Life Sci 10, II, 803 - 811, 1971
- LEVI, G.: Different estimates of tissue extracellular space
using (carboxyl- ^{14}C)-inulin from different sources
Analytical Biochem 32, 348 - 353, 1969
- LEVIN, E.; ARIEFF, A. and KLEEMAN, C.R.: Evidence of different
compartments in the brain for extracellular markers
Am J Physiol 221 (5), 1319 - 1326, 1971
- LEVIN, E.; KLEEMAN, C.R. and VILAMIL, M.F.: Influence of
routes of administration and distribution of substances
in the brain
Am J Physiol 223 (4), 762 - 769, 1972
- LEVIN, V.A.; FENSTERMACHER, J.D. and PATLAK, C.S.: Sucrose
and inulin space measurements of cerebral cortex in
four mammalian species
Am J Physiol 219 (5), 1528 - 1533, 1970

- LUND-ANDERSEN, H.: Extracellular and intracellular distribution of inulin on rat brain cortex slices
Brain Res 65, 239 - 254, 1974
- MATSEN, F.A. III and WEST, C.R.: Supracortical fluid: a monitor of albumin exchange in normal and injured brain
Am J Physiol 222 (3), 532 - 539, 1972
- NICHOLLS, J.G. and KUFFLER, S.W.: Extracellular space as a pathway for exchange between blood and neurons in the central nervous system of the leech: ionic composition of fluid cells and neurons
J Neurophysiol 27, 645 - 671, 1964
- NICHOLLS, J.G. and WOLFE, D.E.: Distribution of ^{14}C -labeled sucrose, inulin and dextran in extracellular spaces and in cells of the leech central nervous system
J Neurophysiol 30, 1574 - 1592, 1967
- OLDENDORF, W.H.: Brain extracellular space and the sink action of cerebrospinal fluid
Arch Neurol 17, 196 - 205, 1967
- OLDENDORF, W.H.: Measurement of brain uptake of radiolabeled substances using a tritiated water internal standard
Brain Res 24, 372 - 376, 1970
- OPELT, W.W. and RALL, D.P.: Brain extracellular space as measured by diffusion of various molecules into brain
Brain Edema, KLATZO, I. and SEITELBERGER, F. (Ed.), S. 333 - 346, Springer, Wien, NY, 1967
- PATEL, K.K.; HARTMANN, J.F. and COHEN, M.M.: Ultrastructural estimation of relative volume of extracellular space in brain slices
J Neurol Sci 12, 275 - 288, 1971
- PATLAK, C.S.: Analysis of the distribution of materials within the blood-brain-cerebrospinal fluid system
Bull Math Biophys 29, 513 - 531, 1967

- POLLAY, M. and KAPLAN, R.J.: Effect of the cerebrospinal fluid sink on sucrose-diffusion gradients in brain
Exp Neurol 30, 54 - 65, 1971
- RALL, D.P.; OPELT, W.W. and PATLAK, C.S.: Extracellular space of brain as determined by diffusion of inulin from the ventricular system
Life Sci 2, 43 - 48, 1962
- RALL, D.P.: Transport through the ependymal linings
Progr Brain Res 29, 159 - 167, 1968
- REED, D.J. and WOODBURY, D.M.: Kinetics of movement of iodide, sucrose, inulin and radioiodinated serum albumin in the central nervous system
J Physiol 169, 816 - 850, 1963
- REULEN, H.J.; HASE, U.; FENSKE, A.; SAMII, M. und SCHÜRMANN, K.: Extrazellulärraum und Ionenverteilung in grauer und weißer Substanz des Hundehirns
Acta Neurochir 22, 305 - 325, 1970
- REULEN, H.J.; GRAHAM, R. and KLATZO, I.: Development of pressure gradients within brain tissue during the formation of vasogenic brain edema
In: Intracranial pressure, LUNDBERG, N.; PONTEN, U. and BROCK, M. (Ed.), S. 233 - 238
Springer, Berlin, Heidelberg, NY, 1975
- SAHAR, A.; HOCHWALD, G.M. and RANSOHOFF, J.: Alternative pathway for cerebrospinal fluid absorption in animals with experimental obstructive hydrocephalus
Exp Neurol 25, 200 - 206, 1969
- SCHALTENBRAND, G. and BAILEY, P.: Die perivaskuläre Pia-glialmembran des Gehirns
J Psychol Neurol Lpz 35, 199 - 207, 1928

SHAYWITZ, B.A.: Brain inulin space in hydrocephalic and hyperatremic kittens using ventriculocisternal perfusion
Exp Neurol 34, 16 - 24, 1972

SIEGENTHALER, W.: Klinische Pathophysiologie
Thieme Stuttgart, 1973

SPINA-FRANCA, A.: Variacoes fisiologicas de pressao do liquido cefalorraqueano ua cisterna magna
Archos Neuropsiquiat S Paulo, 21, 19 - 24, 1963

STRECKER, E.P.; KELLEY, J.E.T.; MERZ, T. and JAMES, A.E. jr.: Transventricular albumin absorpition in communicating hydrocephalus: semiquantitative analysis of periventricular extracellular space utilizing autoradiography
Arch Psychiatr Nervenkr 218, 369 - 377, 1974

STRECKER, E.P.; JAMES, A.E. jr.; FLOR, W.J.; MERZ, T. und BURNS, B. Liquordynamik, Veränderungen bei der Entstehung des kommunizierenden Hydrozephalus
Deutsche Medizinische Wochenschrift 7, 318 - 320, 1975

VAN HARREVELD, A.; CROWELL, J. and MALHORTA, S.K.: A study of extracellular space in central nervous tissue by freeze-substitution
J Cell Biol 25, 117 - 137, 1965

VAN HARREVELD, A.; TRUBATCH, J.: Conditions affecting the extracellular space in the frog's forebrain
Anat Rec 178, 587 - 598, 1974

WELCH, K.: A model for the distribution of materials in the fluids of the central nervous system
Brain Res 16, 453 - 468, 1969

WEST, C.R. and MATSEN, F.A. III: Effects of experimental ischemia on electrolytes of cortical cerebrospinal fluid and on brain water
J Neurosurg 36, 687 - 699, 1972

- WOLF, J.R.: Der Astrozyt als Verbindungsglied zwischen
Capillare und Nervenzelle
Sonderdruck aus TRIANGEL, Sandoz-Zeitschrift
für Medizinische Wissenschaft 9, 153 - 164, 1970
- WOODWARD, D.L.; REED, D.J. and WOODBURY, D.M.: Extracellular
space of rat cerebral cortex
Am J Physiol 212 (2), 367 - 370, 1967
- WOOLLAM, D.H.M. and MILLEN, J.W.: Perivascular spaces of the
mammalian central nervous system
Biol Rev 29, 251 - 283, 1954
- ZWETNOW, N.N.: CBF autoregulation to blood pressure and
intracranial pressure variations. International
Symposium on 'CSF and CBF', Lund and Copenhagen,
May 9-11, 1968
Scand J Clin Lab Invest, Suppl 102 V; A, 1968

Keller, Frieder

Lebenslauf

Geboren am 2. 2. 1949 in Winnenden. Die Eltern sind Karl und Elfriede Fromme. 1951 Aufnahme als Pflegekind durch die Familie Keller in Heidenheim. Volksschule in Heidenheim von 1955 bis 1957 und in Winnenden bei den Eltern Fromme von 1957 bis 1959. Rückkehr nach Heidenheim zu der Familie Keller 1959. Gymnasium in Heidenheim 1959 bis 1964. Eintritt in das evangelisch-theologische Seminar Schöntal-Urach 1964 mit Abiturabschluß 1967. Adoption durch die Familie Keller 1967. Anerkennung als Kriegsdienstverweigerer 1968 (nicht ersatzdienstpflichtig, da tauglich B). Arbeit als Krankenpfleger in Stuttgart 1968. Immatrikulation an der Freien Universität Berlin im Fach Biologie 1968. Fachwechsel zur Medizin 1969. Vorphysikum 1970 und Physikum 1971. Seit 1972 Mitarbeit in der Arbeitsgruppe zur Kybernetik des Hirnödems unter Leitung von Priv. Doz. Dr. F. Matakas. Sommer 1973 Famulatur in den USA. Medizinisches Staatsexamen 1975. Seit April 1975 Tätigkeit als Medizinal-Assistent, zuerst 2 Monate in der Neuro-pathologie, jetzt Innere Medizin.

